

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

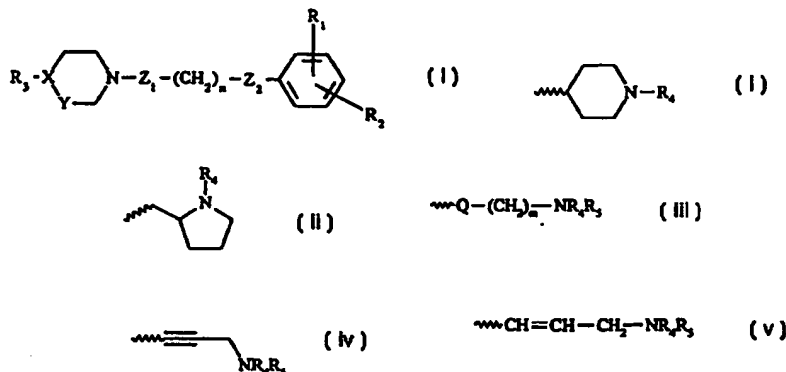


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 295/20, 401/12, A61K 31/435, 31/495, C07D 211/26, 211/16, 211/64, 211/22	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/31677 (43) Date de publication internationale: 23 juillet 1998 (23.07.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00069 (22) Date de dépôt international: 15 janvier 1998 (15.01.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/00337 15 janvier 1997 (15.01.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LAMOTHE, Marie [FR/FR]; Chemin du Corporal, F-81100 Castres (FR). HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regim- beau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	

(54) Title: NOVEL AROMATIC AMINES DERIVED FROM CYCLIC AMINES USEFUL AS MEDICINES

(54) Titre: NOUVELLES AMINES AROMATIQUES DERIVEES D'AMINES CYCLIQUES UTILES COMME MEDICAMENTS



(57) Abstract

The invention concerns derivatives of formula (I) in which in particular, R_1 represents an amino radical selected among one of the substituents (i) to (v); in which R_4 and R_5 identical or different, represent H or an alkyl radical linear or branched containing 1 to 6 carbon atoms, Q represents O, NH, CH_2 or NCH_3 and m represents a whole number ranging between 2 and 4; R_2 represents H, Cl, OH, OMe, or CH_3 ; X-Y represents $N-CH_2$, $N-CH_2CH_2$, CR_6-CH_2 , $C \equiv CH$; Z_1 represents CH_2 or CO; Z_2 represents O or NH and n represents zero or a whole number ranging between 1 and 6, COR'_3 or $CHOHR'_3$, in which R'_3 represents an aryl or alkylaryl radical. These compounds are particularly useful as antidepressant drugs.

(57) Abrégé

Selon l'invention répondant à la formule (I) dans laquelle notamment, R₁ représente un reste aminé choisi parmi un des substituants (i) à (v), dans lesquels R₄ et R₅ identiques ou différents, représentent H ou un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, Q représente O, NH, CH₂ ou NCH₃ et m représente un nombre entier compris entre 2 et 4; R₂ représente H, Cl, OH, OMe ou CH₃; X-Y représente N-CH₂, N-CH₂CH₂, CR₆-CH₂, C=CH; Z₁ représente CH₂ ou CO; Z₂ représente O ou NH et n représente zéro ou un nombre entier compris entre 1 et 6, COR'₃ ou CHOHR'₃, dans lesquels R'₃ représente un reste aryle ou alkylaryle. Les composés selon l'invention sont notamment utiles comme médicaments antidépresseurs.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**Nouvelles amines aromatiques dérivées d'amines cycliques
utiles comme médicaments**

- 5 La présente invention se rapporte à de nouvelles amines aromatiques dérivées d'amines cycliques, ainsi qu'à leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.

10 La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur et un neuromodulateur du système nerveux central impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. La sérotonine joue un rôle important tant au niveau du système nerveux qu'au niveau des systèmes cardiovasculaires et gastrointestinaux. Au niveau central, la sérotonine contrôle des fonctions aussi variées que le sommeil, la locomotion, la prise de nourriture, l'apprentissage et la mémoire, les modulations
15 endocriniennes, le comportement sexuel, la thermorégulation. Dans la moelle, la sérotonine joue un rôle important dans les systèmes de contrôle des afférentes nociceptives périphériques (cf. A. Moulignier, Rev. Neurol. (Paris), 150, 3-15, 1994).

20 La sérotonine peut jouer un rôle important dans divers types de conditions pathologiques tels que certains désordres psychiatriques (anxiété, dépression, agressivité, attaques de panique, désordres compulsifs obsessionnels, schizophrénie, tendance au suicide), certains désordres neurodégénératifs (démence de type Alzheimer, Parkinsonisme, chorée de Huntington), l'anorexie, la boulimie, les troubles liés à l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la douleur, la migraine
25 ou encore les céphalées diverses (R. Glennon, Neurosci. Biobehavioral Reviews, 14, 35, 1990).

De nombreuses études pharmacologiques récentes ont mis en évidence la diversité des récepteurs de la sérotonine ainsi que leur implication respective dans ses divers
30 modes d'action (cf. E. Zifa, G. Fillion, Pharm Reviews, 44, 401, 1992 ; S. Langer, N. Brunello, G. Racagni, J. Mendlecvicz, "Serotonin receptor subtypes: pharmacological significance and clinical implications", Karger Ed. (1992) ; B.E. Leonard, Int. Clin. Psycho-pharmacology, 7, 13-21 (1992) ; R.W. Fuller, J. Clin. Psychiatry, 53, 36-45 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, Int. Clin. Psychopharmacology, 6, suppl.4, 6-13,
35 (1992). Ces récepteurs sont subdivisés principalement en 4 grandes classes (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃ et 5HT₄) qui comportent elles-mêmes des sous-classes telles que pour les récepteurs 5HT₁ qui sont divisés principalement en 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D} (cf. G.R. Martin, P.A. Humphrey, Neuropharmacol., 33, 261, 1994 ; P.R. Saxena, Exp.

Opin. Invest. Drugs, 3(5), 513, 1994). Les récepteurs 5HT_{1D} renferment eux-mêmes plusieurs sous-types de récepteurs ; c'est ainsi que les récepteurs 5HT_{1D α} et 5HT_{1D β} ont été clonés puis identifiés chez l'homme (cf. par exemple E. Hamel et coll., Mol. Pharmacol., 44, 242, 1993 ; G.W. Rebeck et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 3666, 1994). Par ailleurs, il a été démontré récemment que les auto-récepteurs 5HT_{1B} chez les rongeurs et 5HT_{1D} chez les autres espèces étaient capables de contrôler la libération de sérotonine dans les terminaisons nerveuses (cf. M. Briley, C. Moret, Cl. Neuropharm. 16, 387, 1993 ; B.E. Léonard, Int. Clin. Psychopharmacol., 9, 7, 1994) ainsi que la libération d'autres neurotransmetteurs tels que la norépinéphrine, la dopamine ou l'acétylcholine (M. Harrington, J. Clin. Psychiatry, 53, 10, 1992).

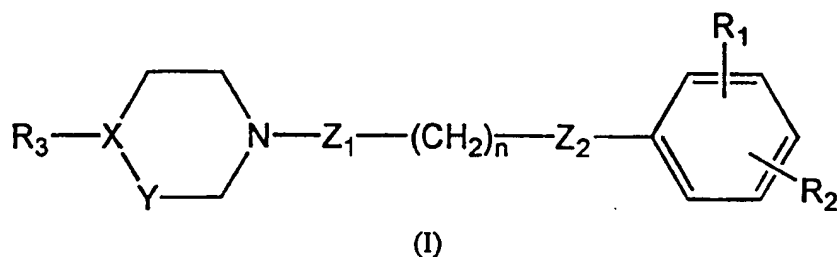
Les composés ayant une activité agoniste ou agoniste partielle sélective au niveau des récepteurs 5HT_{1B/1D} tels que les composés nouveaux décrits dans la présente invention peuvent exercer un effet bénéfique sur des sujets souffrant de troubles centraux ou périphériques liés à ces récepteurs. En particulier, de tels composés trouvent leur utilité dans le traitement de la douleur, des céphalées diverses et de la migraine.

Les composés ayant une activité antagoniste sélective au niveau des récepteurs 5HT_{1D/1B} centraux tels que les composés nouveaux décrits dans la présente invention peuvent donc exercer un effet bénéfique sur des sujets souffrant de troubles du système nerveux central. En particulier, de tels composés trouvent leur utilité dans le traitement des troubles de la locomotion, de la dépression, de l'anxiété, des attaques de panique, l'agoraphobie, les désordres compulsifs obsessionnels, les désordres de la mémoire incluant la démence, l'amnésie, et les troubles de l'appétit, les dysfonctionnements sexuels, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Les antagonistes 5HT_{1D/1B} trouvent également leur utilité dans le traitement des désordres endocriniens tels que l'hyperprolactinémie, le traitement des vasospasmes, de l'hypertension et des désordres gastro-intestinaux dans lesquels interviennent des changements au niveau de la motilité et de la sécrétion.

Les composés selon la présente invention sont des agonistes partiels ou des antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT_{1D} et 5-HT_{1B} humains et de ce fait trouvent leur utilité, seuls ou en association avec d'autres molécules, comme médicaments et plus particulièrement comme moyens thérapeutiques pour le traitement tant curatif que préventif de désordres liés à la sérotonine.

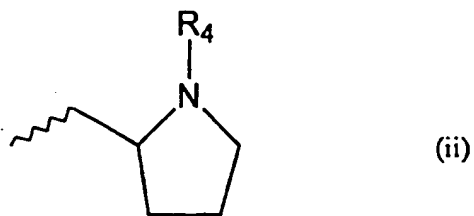
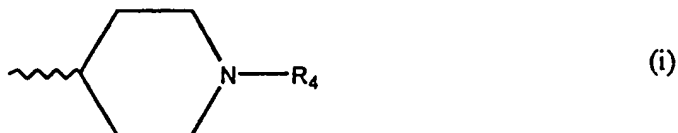
- L'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par les brevets EP-0533266, EP-0533267 et EP-0533268, GB-2273930, WO-9415920, GB-2276160, GB-2276161, GB-2276162, GB-2276163, GB-2276164, GB-2276165, WO-9504729, WO-9506044, WO-9506637, WO-9511243 et F 9408981 qui décrivent des dérivés aromatiques comme antagonistes 5HT_{1D} et les publications récentes qui décrivent le GR127,935 comme un antagoniste 5HT_{1D} (cf. M. Skingle et coll., J. of Psychopharm. 8(1), 14, 1994 ; S. Starkey, M. Skingle, Neuropharmacol., 33, 393, 1994).
- Les dérivés de la présente invention se distinguent de l'art antérieur non seulement par leur structure chimique qui les différencie sans ambiguïté des dérivés précédemment décrits mais également par leur profil biologique original, en particulier en ce qui concerne leur sélectivité pour les sous-types de récepteurs de la sérotonine et en ce qui concerne leur activité intrinsèque en particulier au niveau des récepteurs connus sous le nom de 5-HT_{1D}β ou 5-HT_{1B} humains.

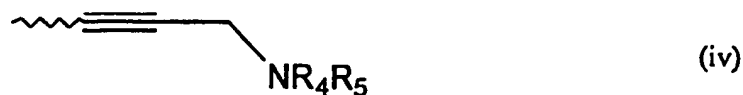
La présente invention concerne des dérivés de formule générale (I)



- Dans laquelle,

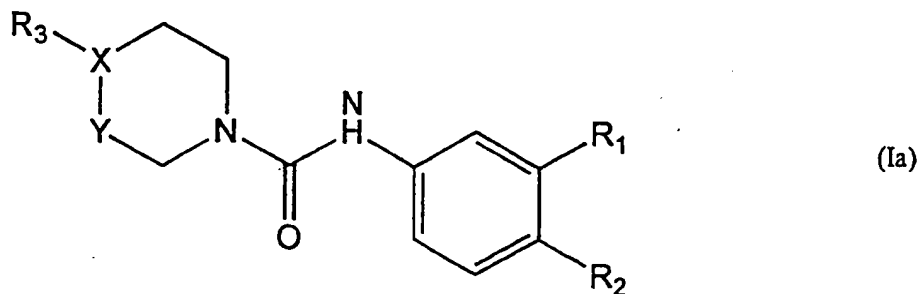
R₁ représente un reste aminé choisi parmi un des substituants (i) à (v) :





dans lesquels R_4 et R_5 identiques ou différents, représentent H ou un reste alkyle
 linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, Q représente O, NH ou
 CH_2 et m représente un nombre entier compris entre 2 et 4
 R_2 représente H, Cl, OH, OMe ou CH_3 , étant entendu que R_1 est lié au résidu
 phényle en position ortho ou méta par rapport au substituant lié via Z_2 , alors que R_2
 peut figurer en toute autre position sur le cycle aromatique auquel il est attaché,
 $X-Y$ représente $N-CH_2$, $N-CH_2CH_2$, CR_6-CH_2 , $C=CH$,
 Z_1 représente CH_2 ou CO,
 Z_2 représente O ou NH et n représente zéro ou un nombre entier compris entre 1 et
 6; étant entendu que lorsque Z_1 représente CH_2 alors n est différent de zéro
 R_3 représente un reste aryle ou alkylaryle (benzyle, phénéthyle, phénylpropyle) dans
 lesquels le noyau aromatique est choisi parmi un phényle, un naphthyle, un pyridyle, un
 tétrahydronaphtyle pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs
 groupes choisis parmi un alkyl linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de
 carbone, un halogène (Cl, F, Br ou I), OH, OR₇, SR₇, CF₃, CH₂CF₃, NO₂, CN,
 COR₇, COOR₇, NHR₇, NHCOR₇, NHCOOR₇, NHSO₂R₇, SO₂R₇ dans lesquels
 R_7 représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de
 carbone, et, dans le cas particulier où $X-Y$ représente CR_6-CH_2 , R_3 peut également
 représenter OR'₃, SR'₃, NHR'₃, COR'₃, CHOHR'₃, alors que dans le cas particulier
 où $X-Y$ représente $C=CH$, R_3 peut également représenter COR'₃ ou CHOHR'₃, dans
 lesquels R'₃ représente un reste aryle ou alkylaryle (benzyle, phénéthyle,
 phénylpropyle) dans lesquels le noyau aromatique est choisi parmi un phényle, un
 naphthyle, un pyridyle, un tétrahydronaphtyle pouvant éventuellement être substitués
 par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl linéaire ou ramifié comprenant de
 1 à 5 atomes de carbone, un halogène (Cl, F, Br ou I), OH, OR₇, SR₇, CF₃,
 CH₂CF₃, NO₂, CN, COR₇, COOR₇, NHR₇, NHCOR₇, NHCOOR₇, NHSO₂R₇,
 SO₂R₇ dans lesquels R_7 représente un hydrogène ou une chaîne alkyle linéaire ou
 ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, R_6 représente H ou un résidu choisi
 parmi un halogène (Cl, F, Br), OH, CN, NO₂, R'₆, OR'₆, NHR'₆, COR'₆, CHOHR'₆,

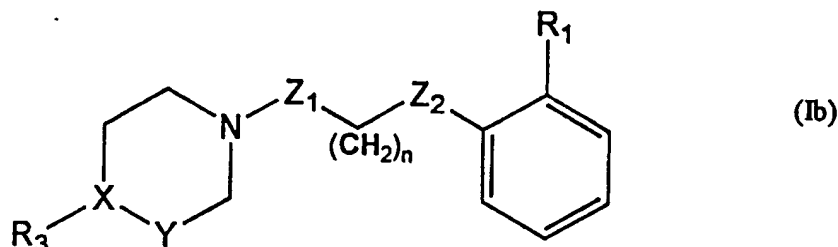
- COOR'₆, NHCOR'₆, NHCOOR'₆, NHSO₂R'₆, OCONHR'₆ dans lesquels R'₆ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un reste aryle ou alkylaryle dans lesquels le noyau aromatique est choisi parmi un phényle, un naphthyle ou pyridyle pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un halogène (Cl, F, Br ou I), OH, OR₈, SR₈, CF₃, CH₂CF₃, NO₂, CN, COR₈, COOR₈, NHR₈, NHCOR₈, NHCOOR₈, NHSO₂R₈, SO₂R₈ dans lesquels R₈ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 étant entendu que lorsque R₃ représente OR'₃, SR'₃ ou NHR'₃, alors R₆ représente obligatoirement un substituant carboné et différent de CN.
- leurs sels hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique.
- 15 Les isomères géométriques et optiques des composés de formule générale (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur mélange sous forme racémique.
- Parmi les sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (I)
- 20 sont inclus les sels obtenus par addition d'acides organiques ou inorganiques tels que les chlorohydrates, bromhydrates, sulfates, phosphates, benzoates, acétates, naphthoates, p-toluènesulfonates, méthanesulfonates, sulphamates, ascorbates, tartrates, citrates, oxalates, maléates, salicylates, fumarates, succinates, lactates, glutarates, glutaconates.
- 25 L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des composés de formule (I) mais qui, administrés à un animal ou à un être humain sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I).
- 30 Une classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés de formule (Ia)



6

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X et Y sont définis comme dans la formule générale (I).

Une autre classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés de formule (Ib)

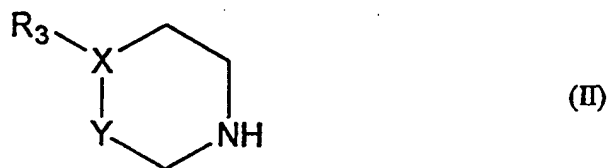


5

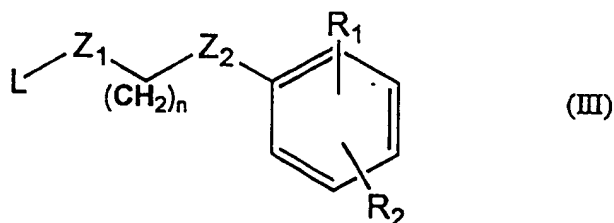
dans laquelle R_1 , R_3 , X, Y, Z_1 , Z_2 et n sont définis comme dans la formule (I).

D'une manière générale, les composés de formule générale (I) sont préparés par condensation d'une amine cyclique de formule générale (II)

10



dans laquelle R_3 , X et Y sont définis dans la formule générale (I), avec un électrophile de formule générale (III)



15

dans laquelle R_1 , R_2 , Z_1 , Z_2 et n sont définis comme dans la formule (I) et L représente un groupe partant. Le choix de la nature de L ainsi que le choix des conditions expérimentales pour réaliser la condensation des amines cycliques de formule (II) avec un intermédiaire de formule (III) pour préparer les dérivés de formule (I) de la présente invention seront fixés essentiellement par la nature Z_1 . C'est ainsi que, dans le cas où Z_1 représente CH_2 , la condensation de (I) avec (III) représente une réaction de substitution nucléophile qui sera préférentiellement

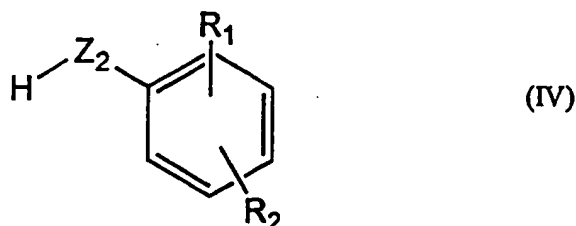
20

réalisée avec un intermédiaire de formule (III) dans laquelle Z_1 représente un halogène (chlore, brome ou iode), un O-mésyl, un O-tosyl ou un O-trifluorométhanesulfonyl, dans un solvant anhydre polaire tel que par exemple le THF, la diéthylcétone, la DMF, le DMSO, à une température comprise entre 0° et 80°C, en présence d'une base organique ou inorganique telle que par exemple K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, $tBuOK$, une amine tertiaire (Et_3N , DiPEA, DBU ou 4-DMAP) en présence éventuelle d'un sel tel que NaI, Bu_4NI , $AgBF_4$ ou $AgClO_4$.

Lorsque Z_1 représente CO, la condensation d'une amine cyclique de formule (II) sera réalisée avec un dérivé d'acide carboxylique de formule (III) dans laquelle L représente OH, Cl ou encore le groupe "LCO" représente une forme activée d'un acide carboxylique propice à la formation d'une amide par condensation avec une amine. Cette condensation sera réalisée par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour préparer une amide à partir d'une amine et d'un dérivé d'acide carboxylique.

Le choix des méthodes parmi les très nombreuses préalablement décrites sera orienté par la nature des réactifs (II) et (III) en présence. C'est ainsi, que, à titre d'exemple, cette réaction peut être réalisée par condensation d'une amine de formule (II) avec un dérivé d'acide carboxylique de formule (III) dans laquelle L représente un chlore, en présence d'une base organique ou inorganique telle que la pyridine, la DIPEA, la 4-DMAP, le DBU, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 dans un solvant anhydre aprotique polaire tel que le THF, la DME, le dichlorométhane à une température comprise entre - 20°C et 40°C. Une autre méthode particulièrement appréciée de préparation des composés de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO consiste à condenser une amine de formule (II) avec un acide carboxylique de formule (III) dans laquelle L représente OH en mettant en oeuvre des réactifs bien connus pour ce type de condensation tels que par exemple DCC, EDCI, PyBOP, HOBT, dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le dichlorométhane, la DME, le dichloroéthane, en présence d'une base en quantités stoechiométriques telle que par exemple la triéthylamine éventuellement en présence d'une base en quantités catalytiques telle que par exemple la 4-DMAP.

Dans le cas particulier des composés de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO et n représente zéro une méthode de préparation particulièrement appréciée consiste à condenser une amine de formule générale (II) définie comme précédemment et un dérivé d'amine aromatique de formule générale (IV)



dans laquelle R_1 , R_2 et Z_2 sont définis comme dans la formule générale (I) avec un électrophile de formule générale (V)



dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différentes, représentent chacun un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe O-alkyle (en particulier le groupe OCCl_3), un groupe O-aryle (en particulier les groupes O-pyridyle ou O-phényle substitué par exemple par un reste nitro), un groupe

10 succinimide, phthalimide ou imidazole.

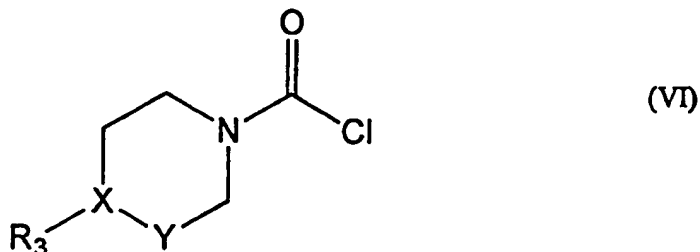
Les méthodes et techniques choisies pour la mise en oeuvre de la préparation des composés de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO et $n = \text{zéro}$ par

15 condensation des amines cycliques de formule générale (II) et des dérivés aromatiques de formule générale (IV) avec un électrophile de formule générale (V) telles que le choix de l'ordre de la mise en contact des réactifs, les temps de réaction, l'isolation et/ou la purification des intermédiaires, la température des réactions à

20 différentes étapes de la condensation, la nature du ou des solvants, la présence de co-réactifs (tels qu'une base organique comme par exemple une amine tertiaire telle que la triéthylamine) ou de catalyseurs et le choix du réactif (V) (nature de X_1 et X_2) seront déterminés essentiellement par la nature de (IV) et plus particulièrement par la définition de Y.

25 C'est ainsi que, une méthode particulièrement appréciée pour la préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO et $n = \text{zéro}$ consiste à faire réagir une amine aromatique de formule (IV) dans laquelle R_1 , R_2 et Z_2 sont définis comme précédemment avec du triphosgène, en présence d'une base telle que la triéthylamine dans un solvant anhydre aprotique tel que le dichlorométhane, et

- ajouter ensuite un composé de formule (II) dans laquelle R_3 , X et Y sont définis comme dans la formule (I). Dans le cas de la préparation de composés de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO, $n = \text{zéro}$ et Z_2 représente O, une méthode plus particulièrement appréciée consiste à condenser tout d'abord une amine cyclique de
- 5 formule (II) avec du triphosgène en présence de triéthylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane et d'isoler l'intermédiaire ainsi formé de formule générale (VI).



- avant de le condenser avec un nucléophile de formule générale (IV) dans laquelle Y
- 10 représente un oxygène, en présence d'une base organique ou inorganique telle que NaH, KH, tBuOK, dans un solvant aprotique polaire tel que le THF ou le DMF.

- Les intermédiaires de formule générale (III) sont préparés par alkylation d'une amine aromatique de formule (IV) avec un électrophile dont la nature dépendra de la
- 15 définition de Z_1 . C'est ainsi que les intermédiaires de formule (III) dans laquelle Z_1 représente CH_2 seront préparés par condensation d'un dérivé de formule (IV) dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment et Z_2 représente O ou NHBoc, avec un électrophile de formule (VI)



20

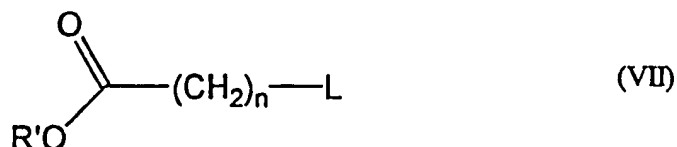
- dans laquelle n est défini comme précédemment, L représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, brome ou iode), un mésylate, un triflate ou un tosylate et P représente une forme protégée d'un groupe partant dans un solvant aprotique polaire, en présence d'une base organique ou inorganique, à une température comprise entre -
- 25 10 et 80°C , suivi de la transformation de P en groupe partant (défini comme L dans la formule (III)), qui sera réalisée par différentes techniques et méthodes dépendant de la nature de P et de L.

- C'est ainsi que, lorsque P représente O-benzyle, la condensation de l'amine
- 30 aromatique (IV) avec l'électrophile sera suivie d'une réaction de coupure du groupe benzyle (par exemple par hydrogénation en présence de palladium sur charbon) et

d'une réaction de transformation de l'alcool ainsi formé en groupe partant Z. Si ce groupe partant est un halogène, cette transformation sera réalisée en utilisant des réactifs et méthodes bien connues pour transformer un alcool en halogène telles que par exemple l'utilisation de SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , PBr_3 , SOBr_2 , Ph_3PBr_2 , Ph_3PI_2 , PI_3 , P_2I_4 . Si le groupe partant souhaité est un mésylate, un tosylate ou un triflate, celui-ci sera obtenu par réaction de l'alcool intermédiaire avec respectivement le chlorure de mésyle, le chlorure de tosyloxy ou l'anhydride triflique en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire, la pyridine ou la 4-DMAP. Si nécessaire, les électrophiles mis en oeuvre pour la préparation des intermédiaires de formule (III) par réaction avec un dérivé de formule (IV) comportant un substituant P peuvent également comprendre des dérivés dans lesquels P représente toute autre forme protégée d'un alcool bien connue de l'homme de l'art et qui sera transformée en alcool libre après la condensation, suivi de la transformation de cet alcool en groupe partant par les méthodes décrites précédemment.

Il est bien entendu que la méthode décrite ci-dessus pour préparer des intermédiaires de formule (III) dans laquelle Z_2 représente NH mettant en oeuvre un précurseur de formule (IV) dans laquelle Z_2 représente NHBOC sera suivie de l'hydrolyse en milieu acide du groupe *tert*-butoxycarbonyl en utilisant par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide trifluoroacétique dans l'éther éthylique, le méthanol ou le dichlorométhane. De même, il faut également considérer comme faisant partie de la présente invention le procédé de synthèse de dérivés de formule (I) dans laquelle Z_2 représente NH qui consiste à condenser un intermédiaire de formule (III) dans laquelle Z_2 représente NHBOC (obtenu tel que décrit ci-dessus) avec une amine cyclique de formule (II), par les méthodes et techniques décrites précédemment, suivi de la coupure du groupe *tert*-butoxycarbonyl en milieu acide.

Les intermédiaires de formule (III) dans laquelle Z_1 représente CO sont préparés par condensation d'un dérivé de formule (IV) dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment et Z_2 représente O ou NHBOC, avec un électrophile de formule (VII)



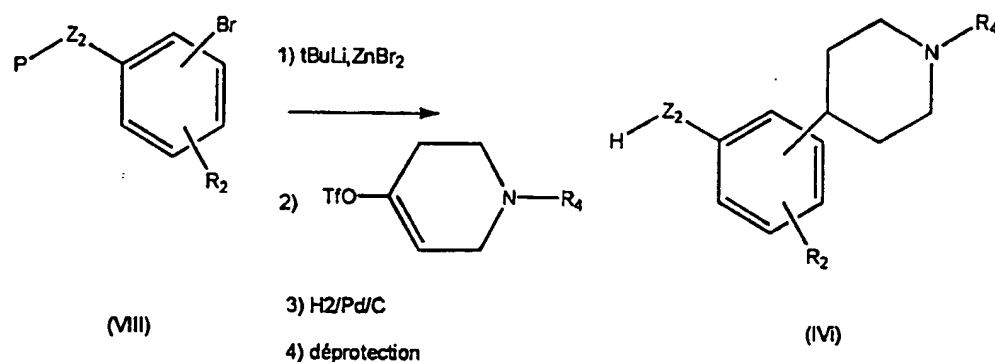
dans laquelle n est défini comme précédemment, R' représente un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone ou un benzyle et L représente un groupe partant tel qu'un halogène (Cl, Br ou I), un mésylate, un tosylate ou un triflate

par les méthodes décrites pour la condensation de (IV) ou (VI), suivi de la transformation de la fonction ester (R'OCO) en acide carboxylique (LCO) par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour réaliser ce type de transformation.

5

Les amines aromatiques de formule générale (IV) sont préparées par différentes méthodes et techniques dont le choix dépendra essentiellement de la nature de R₁. C'est ainsi que, dans le cas particulier où R₁ représente une pipéridine, les intermédiaires de formule (IV) sont accessibles par une suite de réactions illustrée dans le schéma suivant.

10

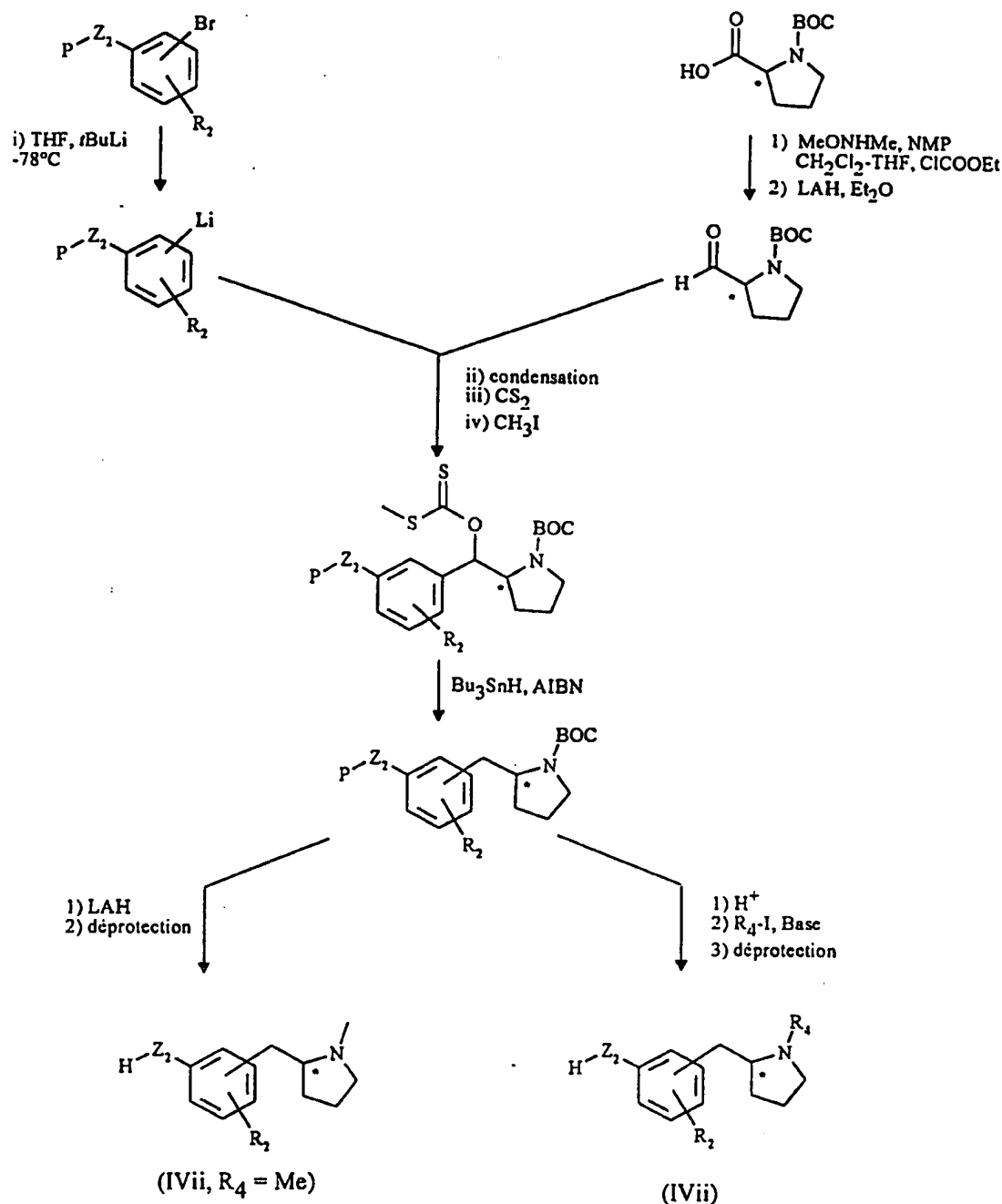


Dans cette suite de réaction P représente un groupe protecteur et R₂ est défini comme précédemment. Une méthode plus particulièrement appréciée de préparations des composés (IVi) à partir des (VIII) selon le schéma ci-dessus consiste à utiliser un groupe protecteur P qui sera coupé simultanément avec l'étape de réduction par l'hydrogène sur palladium. C'est ainsi que l'on utilisera des précurseurs (VIII) dans lesquels P représente un reste benzyl ou encore le groupe "P-Z₂" représente N(benzyl)₂.

20

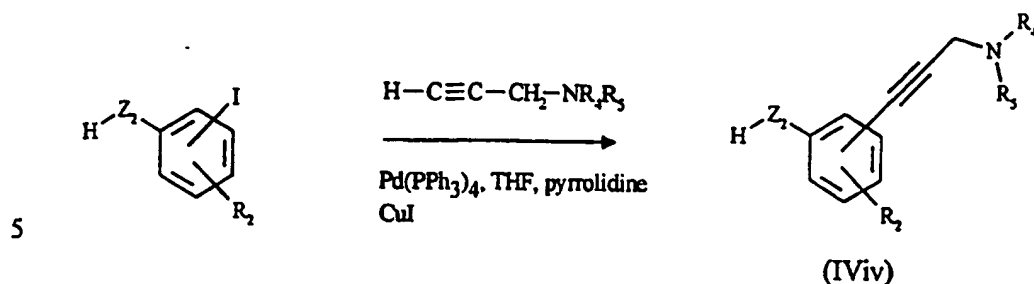
Les amines aromatiques de formule (IV) dans laquelle R₁ représente un reste (ii) sont préparés par une suite de réaction faisant appel à l'intermédiaire (VIII) et à la proline comme produit de départ, ainsi qu'il est illustré dans le schéma suivant.

12



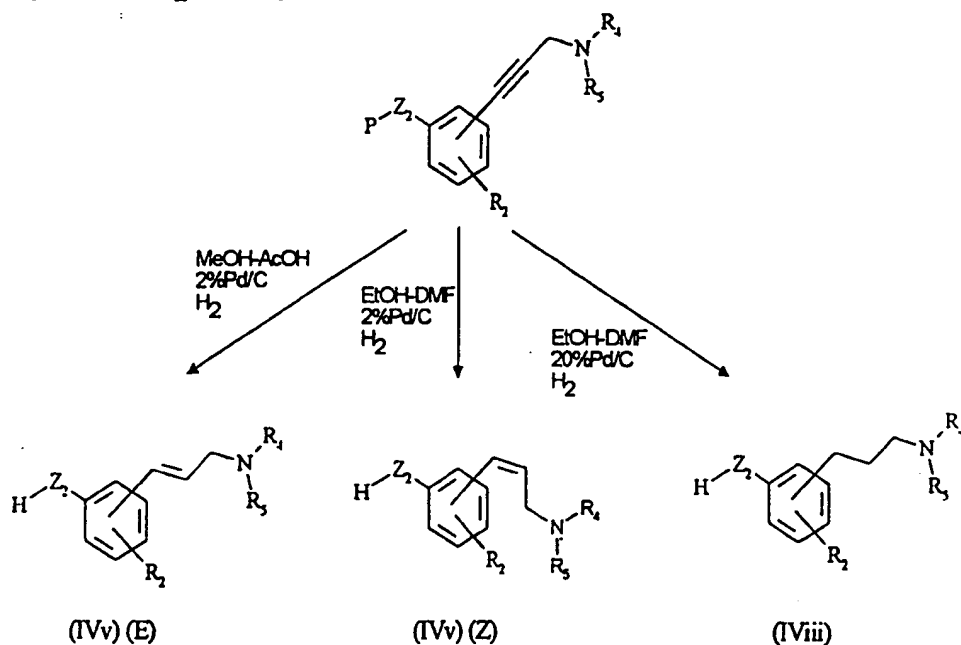
Dans ce schéma, P représente un groupe protecteur tel qu'un benzyle ou encore le groupe PZ₂ peut représenter N(benzyle)₂ et dans ces cas l'étape finale de déprotection mettra en oeuvre une réduction telle que par exemple une hydrogénation sur palladium. L'utilisation de la proline comme produit de départ pour introduire le motif pyrrolidine permet de préparer sélectivement l'un ou l'autre des énantiomères des intermédiaires (IVii) dont le centre asymétrique sera issu de la proline (D ou L) choisie comme produit de départ.

Les intermédiaires de formule (IV) dans laquelle R_1 représente un reste amine propargylique (iv) sont préparés par formation d'une liaison aromatique-alcyne selon le schéma suivant

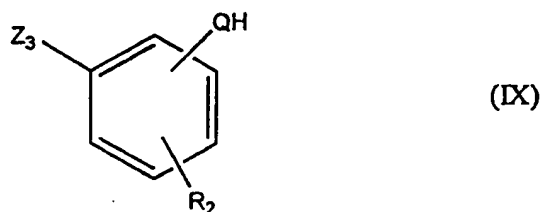


Les intermédiaires de formule (IViv) tels que décrits précédemment permettent l'accès aux dérivés éthyléniques (IVv) et aux dérivés de type (IViii) dans lesquels Q

10 représente CH_2 et m représente 2 selon le schéma suivant :

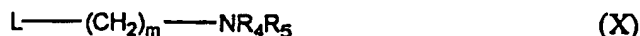


Enfin, les intermédiaires de formule (IViii) dans lesquels Q représente NH ou O sont préparés par condensation d'un phénol ou d'une aniline de formule générale (IX)



14

dans laquelle Q représente O ou NH, R₂ est défini comme précédemment et Z₃ représente NO₂ ou Br, avec un électrophile de formule (X)



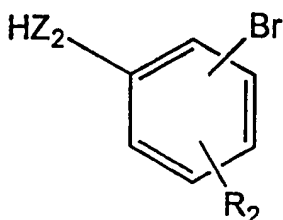
- 5 dans laquelle m, R₄, R₅ et L sont définis comme précédemment, en présence d'une base organique ou inorganique comme Cs₂CO₃ ou NaH, dans un solvant aprotique polaire tel que le THF, le DMF ou le DMSO à une température comprise entre 0°C et 80°C suivie de la transformation du reste Z₃ en Z₂H. C'est ainsi que les intermédiaires de formule (IViii) dans laquelle Z₂ représente O sont préparés par
- 10 condensation des précurseurs de formule (IX) dans laquelle Z₃ représente Br avec un électrophile de formule (X) suivie de la réaction du produit ainsi formé avec du butyllithium dans du THF à - 70°C, addition de B(OiPr)₃ et oxydation du boronate ainsi formé avec de l'eau oxygénée ou la N-méthyl morpholine N-oxyde.
- 15 Les intermédiaires de formule (IViii) dans laquelle Z₂ représente NH sont préparés par condensation des précurseurs de formule (IX) dans laquelle Z₃ représente NO₂ avec un électrophile de formule (X), suivi de la réduction du produit ainsi formé par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour réduire un nitro-aromatique en aniline telles que par exemple l'utilisation de Nickel de Raney ou de
- 20 SnCl₂.

Dans le cas particulier des intermédiaires de formule (IViii) dans laquelle Q représente NH, une méthode de synthèse alternative mais particulièrement appréciée consiste à condenser, à l'aide de catalyseurs au palladium, des amines de formule (XI)



25

dans laquelle m, R₄ et R₅ sont définis comme précédemment, avec des dérivés aromatiques de formule (XII)



(XII)

30

dans laquelle Z_2 et R_2 sont définis comme précédemment, par les méthodes et techniques telles que décrites par Hartwig et coll. (J. Amer. Chem. Soc., 118, 7217, 1996) ou Buchwald et coll. (J. Amer. Chem. Soc., 118, 7215, 1996).

- 5 Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un dérivé de formule (I) en un autre dérivé de formule (I) dans laquelle au moins une des variables R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , X ou Y sont différents par les techniques et méthodes bien connues de l'homme de l'art. C'est ainsi et à titre d'exemple que les dérivés de formule (I) dans laquelle R_2 est
- 10 différent de (iv) ou (v) et X-Y représente CH_2CH_2 sont accessibles par hydrogénation de pipéridines insaturées de formule (I) dans laquelle X-Y représente $\text{C}=\text{CH}$, en utilisant de l'hydrogène sous pression atmosphérique et du platine ou du palladium sur charbon. Les dérivés de formule (I) dans laquelle R_2 représente OH peuvent être également préparés par déméthylation d'un dérivé analogue de formule
- 15 (I) dans laquelle R_2 représente OCH_3 en utilisant des réactifs et méthodes appropriés pour ce type de réaction tels que par exemple AlCl_3 , BBr_3 ou BeCl_2 (cf. Tetrahedron, 52, 13623, 1996). A titre d'exemple complémentaire, les dérivés de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CH_2 peuvent être également préparés par réduction d'un dérivé analogue de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO en
- 20 utilisant des réactifs et méthodes appropriés pour ce type de réaction tels que par exemple LAH ou BH_3 .

- On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou
- 25 souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994.
- 30 Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

- Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple de
- 35 sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

- 5 Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule (I) possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs énantiomères par les techniques habituelles
- 10 telles que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (+)-di-*p*-toluoyl-*l*-tartrique, l'acide (+)-camphorsulfonique, l'acide (-)-camphorsulfonique, l'acide (+)-phénylpropionique, l'acide (-)-phénylpropionique, suivie par cristallisation fractionnée et régénération de la base libre. Les composés de formule (I) dans lesquels R₄ est un hydrogène
- 15 comprenant au moins un centre asymétrique peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques qui sont séparés par chromatographie et hydrolysés pour libérer l'auxiliaire chiral.

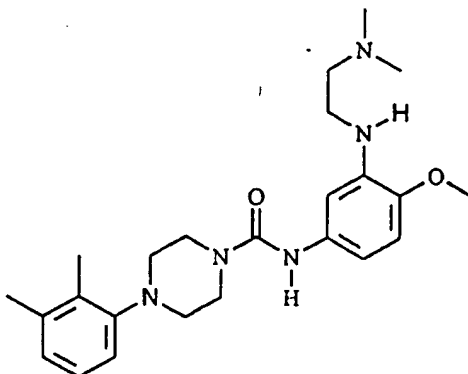
Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

20

EXEMPLE 1

Le fumarate de la [4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-*N*-[3-(2-diméthylaminoéthylamino)-4-méthoxyphényl]amide (1)

25



30

1A : *N-tert*-butoxycarbonyl-2-méthoxy-5-nitroaniline

La 2-méthoxy-5-nitroaniline (7 g ; 41.6 mmoles) est dissoute dans le dioxane (270 ml) sous atmosphère d'azote en présence de di-*tert*-butyldicarbonate (18.1 g ; 83 mmoles) et chauffée à 95°C pendant 18 heures. Le solvant est évaporé et le dérivé 1A est purifié par chromatographie-éclair avec du dichlorométhane.

Masse obtenue: 9.67 g (86%)

¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆) δ : 8.69 (d, 1H, 2.9Hz); 8.48 (brs, 1H); 7.98 (dd, 1H, 2.9 et 9.1Hz); 7.21 (d, 1H, 9.1Hz); 3.94 (s, 3H); 1.49 (s, 9H).

Rf: 0.55 (CH₂Cl₂)

1B : *N-tert*-butoxycarbonyl-*N*-(2-diméthylaminoéthyl)-2-méthoxy-5-nitroaniline

Le dérivé 1A (9.9 g; 37 mmoles) est dissous dans du DMF (150 ml) à 0°C en présence d'hydruure de sodium (50 % dans l'huile; 2.1 g; 44 mmoles) sous atmosphère d'azote. Dans un deuxième ballon le chlorhydrate du 1-chloro-2-diméthylaminoéthane (6.4 g; 44 mmoles) est désalifié dans le DMF (150 ml) à 0°C à l'aide d'hydruure de sodium (50% dans l'huile; 2.1 g; 44 mmoles) sous atmosphère d'azote. Les deux mélanges réactionnels sont ramenés à température ambiante, puis le dérivé chloré est cannulé sur le dérivé 1A. La suspension est agitée 24 heures à température ambiante puis neutralisée avec quelques gouttes d'eau. Le solvant est évaporé. Le résidu huileux est repris dans de l'acétate d'éthyle et lavé deux fois avec de l'eau. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. Le dérivé 1B est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluants (1-5-95 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂).

Masse obtenue : 6.47 g (59 %)

¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆) δ : 8.19 (dd, 1H, 2.8 et 9Hz); 8.1 (brs, 1H); 7.25 (d, 1H, 9.1Hz); 3.91 (s, 3H); 3.9-3.3 (m, 2H); 2.26 (brt, 2H); 2.08 (s, 6H); 1.6-1.2 (m, 9H).

Masse (DCI, NH₃) : 340 (MH⁺)

1C: 3-[*N-tert*-butoxycarbonyl-*N*-(2-diméthylaminoéthyl)amino]-4-méthoxyaniline

Le dérivé 1B (2 g ; 5.9 mmoles) est dissous dans l'éthanol (20 ml) sous atmosphère d'azote en présence d'une quantité catalytique de Nickel de Raney. L'hydrazine

hydratée (1.5 ml) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est exothermique. Le mélange réactionnel est agité quelques heures puis filtré. Le solvant est évaporé et le dérivé 1C est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluants (1-5-95 = $\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$).

5

Masse obtenue: 1.34 g (73 %)

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, dmsO-d_6) δ : 6.71 (d, 1H, 8.4Hz); 6.5-6.3 (m, 2H); 4.65 (brs, 2H); 3.62 (s, 3H); 3.7-3.1 (m, 2H); 2.4-2.2 (m, 2H); 2.08 (s, 6H); 1.6-1.2 (m, 9H).

10

1D: 4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl)-*N*-{3-[*N-tert*-butoxycarbonyl-*N*-(2-diméthylaminoéthyl)amino]-4-méthoxyphényl}amide

Une solution de triphosgène (420 mg, 1.4 mmole) dans le dichlorométhane (10 ml) est canulée sur une solution de 1C (1.33 g, 4.3 mmoles) et de TEA (600 μl , 4.3 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) sous atmosphère d'azote et à 0°C. Le bain froid est retiré et le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Une solution de 4-(2,3-diméthylphényl)pipérazine (1.23 g, 6.5 mmoles) et de TEA (600 μl , 4.3 mmoles) dans le dichlorométhane (10 ml) est ensuite ajoutée. La réaction est agitée 12 heures à température ambiante, puis successivement diluée dans du dichlorométhane, lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le dérivé 1D est isolé sous forme de base libre après purification par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluants (95-5-1 = $\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$).

25

Masse obtenue: 1.21 g (53%)

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, dmsO-d_6) δ : 8.44 (s, 1H); 7.5-6.8 (m, 6H); 3.71 (s, 3H); 3.56 (brs, 4H); 3.8-3.2 (m, 2H); 2.77 (brs, 4H); 2.26 (brt, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.09 (s, 6H); 1.5-1.2 (m, 9H).

30

1: Le dérivé 1D (1.2 g, 2.3 mmoles) est dissous dans du dichlorométhane (65 ml) sous atmosphère d'azote et l'acide trifluoroacétique (44 ml) est ajouté. La solution est agitée 24 heures à température ambiante, puis le solvant et l'acide sont évaporés. Le résidu huileux est repris dans du dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le dérivé 1 est isolé sous forme de base libre après purification par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluants (92-8-1 = $\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$).

35

19

Masse obtenue: 870 mg (89 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

5

¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆) δ : 8.28 (s, 1H); 7.07 (t, 1H, 7.6Hz); 6.9 (brs, 2H); 6.8-6.6 (m, 3H); 6.58 (s, fumarate); 3.74 (s, 3H); 3.59 (brs, 4H); 3.17 (brt, 2H, 6Hz); 2.95-2.65 (m, 6H); 2.39 (s, 6H); 2.24 (s, 3H); 2.21 (s, 3H).

10 Analyse élémentaire: C₂₄H₃₅N₅O₂ ; 0.9 C₄H₄O₄ ; 0.4 H₂O

Calculée: C = 61.70 ; H = 7.39 ; N = 13.04

Trouvée: C = 61.77 ; H = 7.41 ; N = 12.97

IR (KBr): 3356, 2945, 1650, 1612, 1522, 1234

15

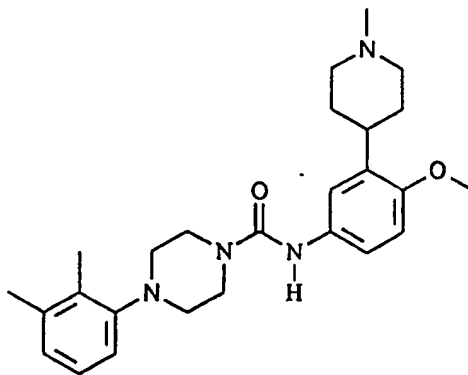
Masse (DCI, NH₃) : 426 (MH⁺)

Rf: 0.4 (1-10-90 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂)

20

EXEMPLE 2

Le fumarate de la [4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipéridin-1-yl)phényl]amide (2)



25

2A: la 3-bromo-4-méthoxy aniline

Le 3-bromo-4-méthoxy-1-nitrobenzène (7.1 g ; 31 mmoles) est dissous dans l'éthanol (103 ml) sous atmosphère d'azote en présence d'une quantité catalytique de Nickel de Raney. L'hydrazine hydratée (7.7 ml) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est exothermique. Le mélange réactionnel est agité quelques heures puis filtré. Le solvant

30

20

est évaporé et le dérivé 2A est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluants (40-60 = EDP-EtOAc).

Masse obtenue: 5.9 g (95 %)

5

¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆) δ : 6.83 (d, 1H, 8.9Hz); 6.81 (d, 1H, 2.5Hz); 6.54 (dd, 1H, 8.7 et 2.6 Hz); 4.88 (s, 2H); 3.70 (s, 3H).

Analyse élémentaire: C₇H₉BrNO

10 Calculée: C = 41.61 ; H = 3.99 ; N = 6.93

Trouvée: C = 41.77 ; H = 4.00 ; N = 6.95

IR (KBr): 3450-3300, 3000-2800 (faible), 1631, 1495, 1274, 800.

15 2B: la *N,N*-dibenzyl-3-bromo-4-méthoxy-aniline

Le composé 2A (7.43g, 36.8 mmoles) est mis en solution dans 74 ml de DMF en présence de 5 équivalents de carbonate de potassium (25.4g, 184 mmoles). Le bromure de benzyle (21.9 ml, 184 mmoles) est additionné au mélange réactionnel. Celui-ci est ensuite chauffé à 80°C pendant deux heures. Le mélange est filtré, concentré puis dilué dans du dichlorométhane et lavé successivement avec de l'eau, une solution saturée en chlorure de sodium et une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite deux fois avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le dérivé 2B est purifiée par chromatographie-éclair avec un gradient de 10 à 50% de dichlorométhane dans l'éther de pétrole, puis par recristallisation dans un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole.

20

25

Masse obtenue: 9.53 g (68%)

30 ¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆) δ : 7.40-7.20 (m, 10H); 6.90 (d, 1H, 8.8 Hz); 6.87 (d, 1H, 2.6 Hz); 6.66 (dd, 1H, 9 et 3 Hz); 4.64 (s, 4H); 3.69 (s, 3H).

Analyse élémentaire: C₂₁H₂₀BrNO

Calculée: C = 65.98 ; H = 5.27 ; N = 3.66

35 Trouvée: C = 65.96 ; H = 5.28 ; N = 3.68

IR (KBr): 3100-2830 (faible), 1605, 1504, 1282, 743.

21

2C: le trifluorométhanesulfonate de 1-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yle

Dans un ballon bicol, sous atmosphère d'azote, la diisopropylamine (5.5 ml, 39 mmoles) est diluée dans 177 ml de THF anhydre et refroidie à -78°C. Le *n*-butyllithium (1.6M dans l'hexane; 25.4 ml, 41 mmoles) est ajouté goutte à goutte.

- 5 Après agitation du mélange pendant une heure à -78°C, la *N*-méthyl pipéridone (4.4 ml, 35 mmoles) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure. La *N*-phényltrifluorométhanesulfonimide (19 g, 53 mmoles) est ensuite additionnée. Après quinze minutes d'agitation à -78°C, le mélange est ramené à température ambiante, dilué dans du dichlorométhane et lavé successivement deux fois avec une solution
- 10 saturée en chlorure de sodium et une fois avec une solution saturée en carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le dérivé 2C est purifiée par chromatographie-éclair avec 2 à 3% de méthanol et 0,5% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.

15

Masse obtenue: 6.37g (73%)

¹H-RMN (200 MHz, dms_o-d₆) δ : 5.91 (m, 1H); 2.98 (m, 2H); 2.59 (t, 2H, 5.7 Hz); 2.39 (m, 2H); 2.25 (s, 3H).

20

IR (KBr): 2948-2793, 1697, 1419, 1213, 875.

2D: la *N,N*-dibenzyl-4-méthoxy-3-(1-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)aniline

- Sous atmosphère inerte d'Argon, le composé 2B (3g, 7.85 mmoles) est mis en solution dans 79 ml de THF anhydre et refroidi à -78°C. Deux équivalents de *tert*-BuLi (1.7M dans le pentane; 10.2 ml, 17.3 mmoles) sont additionnés goutte à goutte à cette température. L'échange halogène-lithium effectué, le bromure de zinc (1M dans le THF; 8.7 ml, 8.7 mmoles) est ajouté à -78°C puis le mélange est ramené à température ambiante. Le composé 2C (1.93g, 7.85 mmoles), dilué dans 1 ml de THF
- 25 anhydre et le tétrakis(triphénylphosphine)-palladium (453mg, 0.4 mmole) sont alors ajoutés. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 60°C pendant trois heures puis dilué dans du dichlorométhane et lavé deux fois avec une solution saturée en chlorure d'ammonium puis une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le dérivé
- 30 2D est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de 2 à 5% de méthanol et 0,5% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.
- 35

Masse obtenue: 2.35 g (75%)

¹H-RMN (200 MHz, dms_o-d₆) δ : 7.35-7.15 (m, 10H); 6.69 (d, 1H, 8.7 Hz); 6.60 (dd, 1H, 7.8 et 2.9 Hz); 6.54 (d, 1H, 3Hz); 5.6 (m, 1H); 4.52 (s, 4H); 3.69 (s, 3H); 3.02 (m, 2H); 2.67 (m, 4H); 2.36 (s, 3H).

5

Analyse élémentaire: C₂₇H₃₀N₂O; 0.22 CH₂Cl₂

Calculée: C = 78.36 ; H = 7.35 ; N = 6.71

Trouvée: C = 78.45 ; H = 7.25 ; N = 6.47

10 IR (KBr): 3050-2780, 1605, 1504, 1234, 734.

2E: la 4-méthoxy-3-(1-méthylpipéridin-4-yl)aniline

Dans un flacon de Parr, le composé 2D (2.28g, 5.74 mmoles) est dilué dans 60 ml d'acide acétique glacial et 60 ml d'éthanol en présence d'hydroxyde de Palladium en quantité catalytique. Le mélange est agité pendant cinq heures sous une pression de 50 Psi. La solution est filtrée sur célite, neutralisée avec une solution de soude 4N puis diluée dans du dichlorométhane et lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le dérivé 2E est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de 5 à 10% de méthanol et 1% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.

20

Masse obtenue: 607 mg (49%)

¹H-RMN (200 MHz, dms_o-d₆) δ : 6.68 (d, 1H, 8.5 Hz); 6.59 (d, 1H, 2.7Hz); 6.50 (dd, 1H, 8.5 et 2.8 Hz); 3.74 (s, 3H); 3.38 (brs, 2H); 2.90 (m, 4H); 2.33 (s, 3H); 1.75 (m, 4H).

25

2: Le triphosgène (273mg, 0.91 mmole) est dissous sous atmosphère d'azote dans du dichlorométhane (19 ml) et refroidi à 0°C. Le composé 2E (607 mg, 2.78 mmoles) mis en solution à 0°C dans du dichlorométhane (19 ml) en présence d'un équivalent de triéthylamine (390µl, 2.78 mmoles) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée à 0°C pendant vingt minutes puis le bain froid est retiré. La 1-(2,3-diméthylphényl)pipérazine (786.7mg, 4.14 mmoles) diluée dans du dichlorométhane (19 ml) avec un équivalent de triéthylamine (390µl, 2.78 mmoles) est alors ajoutée. Après deux heures d'agitation le milieu réactionnel est dilué dans du dichlorométhane et lavé avec de l'eau puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression

30

35

23

réduite. Le dérivé 2 est ensuite purifié par chromatographie-éclair avec un mélange de 5% de méthanol et 0,5% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.

Masse obtenue: 876 mg (69%)

5

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

¹H-RMN (200 MHz, dms_o-d₆) δ : 8.40 (s, 1H); 7.30 (dd, 1H, 8.8 Hz); 7.23 (d, 1H);
10 6.85 (m, 3H); 6.49 (s, 2H, fumarate); 3.71 (s, 3H); 3.55 (brs, 4H); 2.76 (m, 2H); 2.45 (m, 8H); 2.18 (m, 9H); 1.71 (m, 3H).

Analyse élémentaire: C₂₆H₃₆N₄O₂; 0.4 H₂O; C₄H₄O₄

Calculée: C = 64.36 ; H = 7.34 ; N = 10.01

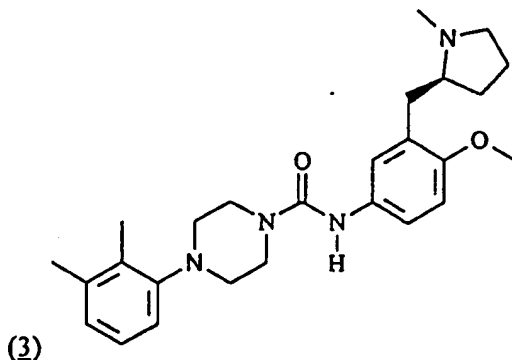
15 Trouvée: C = 64.48 ; H = 7.46 ; N = 9.92

IR (KBr): 3397, 2950-2837, 1638, 1502, 1236, 983.

20 Masse (DCI, NH₃) : 437 (MH⁺)

EXEMPLE 3

25 Le fumarate de la [4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-N-{4-méthoxy-3-[(2S) 1-méthylpyrrolidin-2-ylméthyl]phényl}amide



3A: la (2S) 1-*tert*-butoxycarbonyl-2-(*N*-méthyl-*N*-méthoxycarboxamido) pyrrolidine
Le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine (5.44 g, 55.75 mmoles) est mis en
30 solution, sous atmosphère d'azote, dans 26 ml de dichlorométhane et refroidi à 0°C.
La *N*-méthylpipéridine (7.8 ml, 64.11 mmoles) est alors ajoutée. Dans un autre ballon,

24

sous atmosphère d'azote, la (L) BOC-proline (12g, 55.75 mmoles) est mise en solution dans 185 ml de dichlorométhane et 39 ml de THF anhydres à -20°C et la *N*-méthylpipéridine (7.45 ml, 61.32 mmoles) est ajoutée rapidement de façon à revenir à une température de -12°C. Le chloroformate de méthyle (4.18 ml, 61.32 mmoles) est ensuite additionné rapidement au mélange ainsi que, deux minutes plus tard, la solution de *N,O*-diméthylhydroxylamine préparée précédemment. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant quatre heures. La solution est lavée successivement deux fois avec une solution à 0°C d'acide chlorhydrique 0.1N et deux fois avec une solution à 0°C d'hydroxyde de sodium 0.5N. La phase aqueuse est extraite deux fois avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le dérivé 3A est utilisé sans autre purification dans la suite de la synthèse.

Masse obtenue: 10.8g (75%)

¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆): Mélange de deux diastéréoisomères

Isomère majoritaire: δ: 4.56 (m, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.31 (m, 2H); 3.10 (s, 3H); 2.17 (m, 1H); 1.77 (m, 3H); 1.31 (s, 9H). Isomère minoritaire: δ: 4.56 (m, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.31 (m, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.17 (m, 1H); 1.77 (m, 3H); 1.38 (s, 9H).

3B: la (2S) 1-*tert*-butoxycarbonyl-2-formylpyrrolidine

L'hydruure d'aluminium et de lithium (1.84g, 48.3 mmoles) est mis en suspension dans 150 ml d'éther éthylique anhydre sous atmosphère d'Argon à -45°C. Le composé 3A (10.39g, 40.2 mmoles) dilué dans 50 ml d'éther éthylique anhydre est additionné au milieu réactionnel tout en maintenant la température à -35°C. L'addition terminée, le mélange est ramené à une température de +5°C puis à nouveau refroidi à -35°C. Une solution de bisulfate de potassium (2.7M dans l'eau; 15 ml) est alors ajoutée très lentement au milieu réactionnel. Le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant une heure. Il est ensuite filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. Le dérivé 3B est purifié par chromatographie-éclair avec du dichlorométhane.

Masse obtenue: 6.6g (82%)

¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆) δ : 9.39 (s, 4H); 4.01 (m, 1H); 3.32 (s, 2H); 2.03-1.71 (m, 4H); 1.34 (d, 9H).

25

3C: la (2S) *N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-[1-(5-dibenzylamino-2-méthoxyphényl)-1-(méthylsulfonylthiocarboxyoxyméthyl)]pyrrolidine

Sous atmosphère d'azote, le composé 2B (11.5g, 30.1 mmoles) est mis en solution dans 300 ml de THF anhydre, refroidi à -78°C, puis deux équivalents de *tert*-BuLi (1.7M dans le pentane; 39 ml, 66.2 mmoles) sont additionnés goutte à goutte. L'échange halogène-lithium réalisé, le composé 3B (9g, 45.1 mmoles) dilué dans 10 ml de THF anhydre est ajouté lentement à l'aide d'une seringue. La solution orange devient jaune pâle. Après dix minutes d'agitation à -78°C, le sulfure de carbone (2.42 ml, 40 mmoles), préalablement séché sur sulfate de calcium, est additionné. Trente minutes après, l'iodure de méthyle (2.81 ml, 45.1 mmoles) est ajouté. Le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant deux heures. La solution rouge est ensuite diluée dans le dichlorométhane et lavée avec de l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est extraite deux fois avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le dérivé 3C est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de 1 à 7% d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole.

Masse obtenue: 4.28g (24%)

¹H-RMN (200 MHz, dms_o-d₆) δ : 7.34-7.20 (m, 10H); 6.80 (d, 1H, 8.9 Hz); 6.63 (m, 2H); 4.59 (s, 4H); 4.13 (m, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.30-2.95 (m, 4H); 2.45 (s, 3H); 1.56-1.30 (m, 13H).

IR (KBr): 3100-2820, 1692, 1512, 1223, 1058, 736.

3D: la *N,N*-dibenzyl-4-méthoxy-3-[(2S) 1-*tert*-butoxycarbonylpyrrolidine-2-ylméthyl]aniline

Le composé 3C (3.85g, 6.5 mmoles) est mis en solution dans 217 ml de toluène, sous atmosphère inerte d'azote. Le mélange est porté au reflux du toluène. L'hydru^{re} de tri *n*-butylétain (182mg, 1.1 mmole) et l'AIBN (8,12 ml, 30.2 mmoles) sont ajoutés en trois fois à partir du premier reflux, par intervalle d'une heure. Le reflux est maintenu pendant une heure et demie après le dernier ajout puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant toute une nuit. Le mélange est concentré sous pression réduite. Le dérivé 3D est purifié par chromatographies-éclair avec un gradient de 3 à 10% d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole.

Masse obtenue: 2.23g (71%)

26

¹H-RMN (200 MHz, dms_o-d₆) δ : 7.34-7.19 (m, 10H); 6.72 (d, 1H, J=8.8 Hz); 6.51 (m, 2H); 4.53 (s, 4H); 3.77 (brs, 1H); 3.62 (s, 3H); 3.14 (m, 2H); 2.78 (m, 1H); 2.34 (m, 1H); 1.24 (brs, 13H).

5 Analyse élémentaire: C₃₁H₃₈N₂O₃, 0.2 CH₂Cl₂

Calculée: C = 74.41 ; H = 7.68 ; N = 5.56

Trouvée: C = 74.24 ; H = 7.32 ; N = 5.57

IR (KBr): 3200-2750, 1690, 1505, 1453, 1393, 1362

10

Masse (DCI, NH₃) : 487 (MH⁺)

3E: la *N,N*-dibenzyl-4-méthoxy-3-[(2S) 1-méthylpyrrolidine-2-ylméthyl]aniline

15 Sous atmosphère d'azote, le composé 3D (2.17g, 4.46 mmoles) est dilué dans 39 ml de THF anhydre. Le mélange est agité et refroidi à -78°C. Une solution d'hydru^re d'aluminium et de lithium (1M dans le THF; 17.8 ml, 17.8 mmoles) est additionnée au milieu réactionnel. Celui-ci est ensuite ramené à température ambiante puis chauffé à 60°C pendant 7 heures. Lorsque la réaction est complète, du sulfate de sodium hydraté est ajouté lentement au mélange. Celui-ci est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est utilisé sans autre purification dans la suite de la synthèse.

20

Masse obtenue: 1.70g (95%)

25 ¹H-RMN (200 MHz, dms_o-d₆) δ : 7.35-7.16 (m, 10H); 6.69 (d, 1H, 8.3 Hz); 6.50 (m, 2H); 4.56 (s, 4H); 3.62 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.10-1.90 (m, 3H); 1.45-1.15 (m, 4H).

Analyse élémentaire: C₂₇H₃₂N₂O; 0.05 CH₂Cl₂

30 Calculée: C = 80.26 ; H = 7.99 ; N = 6.92

Trouvée: C = 80.09 ; H = 7.87 ; N = 6.87

IR (KBr): 3100-2750, 1505, 1229, 735

35 Masse (DCI, NH₃) : 487 (MH⁺)

Pouvoir rotatoire: α_D²⁴ = -33.7 (c = 1.18 g%ml, MeOH)

27

3F: la 4-méthoxy-3-[(2S) 1-méthylpyrrolidine-2-ylméthyl]aniline

- Le composé 3F est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 2E à partir des réactifs suivants: composé 3E (1.80g, 4.5 mmoles), 40 ml d'acide acétique pur, 40 ml d'éthanol, une spatule d'hydroxyde de Palladium. Le mélange est agité sur l'appareil de Parr pendant 5 heures sous une pression de 45 Psi. Le dérivé 3F est purifiée par chromatographie-éclair avec un gradient de 3 à 7% de méthanol et 0.5% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.

Masse obtenue: 712mg (71%)

10

¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆) δ : 6.63 (d, 1H, 8.3 Hz); 6.38 (m, 1H); 6.34 (d, 1H, 2.8 Hz); 4.51 (brs, 1H); 3.63 (s, 3H); 2.85 (m, 2H); 2.25 (s, 3H); 2.24-1.98 (m, 3H); 1.64-1.39 (m, 4H).

- 15 IR (KBr): 3440-3200, 3000-2770, 1621, 1502, 1233, 805.

Analyse élémentaire: C₁₃H₂₀N₂O; 0.08 CH₂Cl₂

Calculée: C = 69.18 ; H = 9.22 ; N = 11.82

Trouvée: C = 69.30 ; H = 9.22 ; N = 11.82

20

- 3: Le composé 3 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 2 à partir des réactifs suivants: composé 3F (657mg, 3 mmoles), 1-(2,3-diméthylphényl)pipérazine désalifiée (850mg; 4.5 mmoles), triphosgène (292mg, 1 mmole, triéthylamine (830 µl; 6 mmoles), dichlorométhane (20 ml). Le dérivé 3 est purifiée par chromatographie-éclair avec un mélange de 5% de méthanol et 0.5% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.

Masse obtenue: 1.22 g (90 %)

- 30 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

- ¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆) δ : 8.41 (s, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.10-6.84 (m, 4H); 6.53 (s, 2H, fumarate); 3.75 (s, 3H); 3.58 (brs, 4H); 3.25-2.98 (m, 4H); 2.79 (brs, 7H); 2.19 (m, 7H); 1.65 (m, 4H).

35

Analyse élémentaire: C₂₆H₃₆N₄O₂; 0.5 H₂O; 0.9 C₄H₄O₄

Calculée: C = 64.63 ; H = 7.44 ; N = 10.19

28

Trouvée: C = 64.66 ; H = 7.51 ; N = 10.25

IR (KBr): 3420, 2950-2690, 1644, 1505, 1235, 729

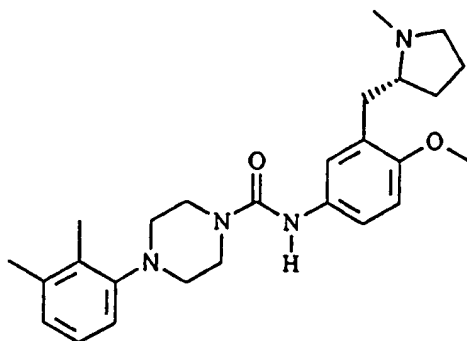
5 Masse (DCI, NH₃) : 437 (MH⁺)

Pouvoir rotatoire: $\alpha_D^{24} = -11$ (c = 0.279 g%ml, MeOH)

EXEMPLE 4

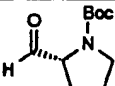
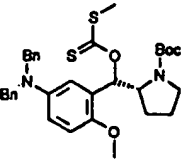
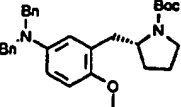
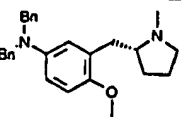
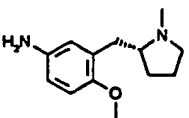
10

Le fumarate de la [4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-*N*-(4-méthoxy-3-[(2*R*) 1-méthylpyrrolidin-2-ylméthyl]phényl) amide (4)



15

Le dérivé 4 est préparé de la même façon que 3 à partir de 2B et de la (D) Boc-Proline. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant:

	Rendement	Masse obtenue
	60% (2étapes)	2.75 g
	37%	2.1 g
	87%	1.5 g
	50%	293 mg $\alpha_D^{24} = +30.3$ (c = 0.34 g%ml, MeOH)
	90%	350 mg
<u>4</u>	88%	616 mg

4: Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

5

¹H-RMN (200 MHz, dms_o-d₆) δ : 8.42 (s, 1H); 7.4-7.25 (m, 2H); 7.06 (brt, 1H); 7.0-6.8 (m, 3H); 6.54 (s, fumarate); 3.76 (s, 3H); 3.59 (brs, 4H); 3.4-2.5 (m, 12H); 2.23 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 1.9-1.5 (m, 4H).

10 Analyse élémentaire: C₂₆H₃₆N₄O₂; 1.1 H₂O; 0.2 C₄H₄O₄

Calculée: C = 64.30 ; H = 7.24 ; N = 9.87

Trouvée: C = 64.40 ; H = 7.61 ; N = 9.88

IR (KBr): 3420, 2950-2690, 1644, 1505, 1235, 729

15

Masse (DCI, NH₃) : 437 (MH⁺)

Pouvoir rotatoire: $\alpha_D^{26} = +10.7$ (c = 0.377 g%ml, MeOH)

EXEMPLES 5 à 10

N°	Formule	Nom
<u>5</u>		Le fumarate de la (4-phénéthylpipéridin-1-yl)-N-{4-méthoxy-3-[(2S) 1-méthylpyrrolidin-2-ylméthyl]phényl} amide
<u>6</u>		Le fumarate de la (4-phénéthylpipéridin-1-yl)-N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipéridin-1-yl)phényl] amide
<u>7</u>		Le fumarate de la (4-phénéthylpipéridin-1-yl)-N-[3-(2-diméthylaminoéthylamino)-4-méthoxyphényl] amide
<u>8</u>		Le fumarate de la 1-(4-cyano-4-phénylpipéridin-1-yl)-5-[2-(4-méthylpipéridin-1-yl)phénoxy]pentan-1-one
<u>9</u>		Le fumarate de la 1-(4-phénylpipéridin-1-yl)-5-[2-(4-méthylpipéridin-1-yl)phénoxy]pentan-1-one
<u>10</u>		Le fumarate de la 1-[4-(2,3-diméthylphényl)piperazin-1-yl]-2-[2-(4-méthylpipéridin-1-yl)phénoxy]éthan-1-one

34

Le dérivé 5 est préparé de la même façon que 3 par formation de la liaison urée à partir de l'intermédiaire 3F et de la 4-phénéthylpipéridine.

Le dérivé 6 est préparé de la même façon que 2 par formation de la liaison urée à partir de l'intermédiaire 2E et de la 4-phénéthylpipéridine.

5 Le dérivé 7 est préparé de la même façon que 1 par formation de la liaison urée à partir de l'intermédiaire 1D et de la 4-phénéthylpipéridine.

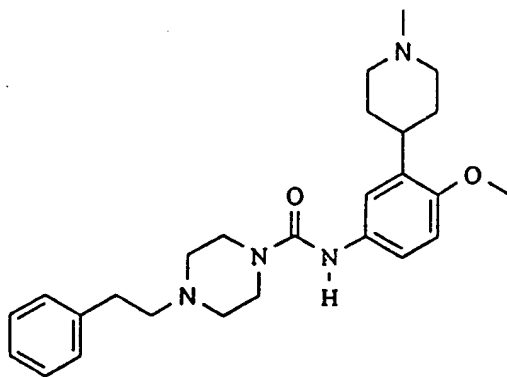
Le dérivé 8 est préparé par alkylation du 2-(4-méthylpipéridin-1-yl)phénol (lui-même préparé par couplage au palladium du 2-bromophénol avec le trifluorométhane sulfonate du 1-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yle suivi de
10 l'hydrogénation catalytique de la double liaison introduite) avec la 5-bromo-1-(4-cyano-4-phénylpipéridin-1-yl)pentan-1-one.

Le dérivé 9 est préparé par alkylation du 2-(4-méthylpipéridin-1-yl)phénol avec la 5-bromo-1-(4-phénylpipéridin-1-yl)pentan-1-one.

Le dérivé 10 est préparé par alkylation du 2-(4-méthylpipéridin-1-yl)phénol
15 avec la 2-bromo-1-[4-(2,3-diméthylphényl)piperazin-1-yl]éthan-1-one.

EXEMPLE 11

20 Le chlorhydrate de la (4-phénéthylpipérazin-1-yl)-*N*-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipéridin-1-yl)phényl]amide (11)



11A : *N-tert*-butoxycarbonyl-4-méthoxy-3-(4-méthylpipéridin-1-yl)aniline

25 Le dérivé 2E (530 mg ; 2.4 mmol) est dissous dans le toluène (60 ml) sous atmosphère d'azote en présence de di *tert*-butyldicarbonate (524 mg; 2.4 mmol) et chauffé à 80°C pendant 7 heures. Le solvant est évaporé et le dérivé 11A est purifié par chromatographie-éclair (1-3-97 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂).

30 Masse obtenue: 324 mg (42%)

32

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ : 9.05 (brs, 1H); 7.3-7.2 (m, 2H); 6.82 (d, 1H, 8.9Hz); 3.71 (s, 3H); 2.84 (brd, 2H); 2.75 (tt, 1H, 4Hz et 12Hz); 2.17 (s, 3H); 1.91 (brt, 2H); 1.7-1.5 (m, 4H); 1.46 (s, 9H).

- 5 11: Le dérivé 11A (319 mg; 0.99 mmol) est dissous dans du THF (5 ml) sous atmosphère d'azote, puis refroidi à 0°C. Du *n*-Butyllithium (740 µl; 1.2 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le solution est agitée 25 minutes à 0°C puis ramenée lentement à température ambiante. La 1-phénéthylpipérazine (188 mg, 1 mmol) dissoute sous atmosphère d'azote dans du THF (5 ml) est ajoutée, puis le mélange
- 10 réactionnel est porté au reflux du THF pendant 15 hrs. La solution est refroidie à 25°C puis neutralisée lentement par addition de quelques gouttes d'eau. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu huileux est repri dans du dichlorométhane, lavé une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré. Le dérivé
- 15 11 est purifié par chromatographie-éclair (1-10-90 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂).
Masse obtenue: 120 mg (52%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide chlorhydrique pour donner le chlorhydrate correspondant.

20

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ : 11.74 (brs, 1H); 10.61 (brs, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.45-7.35 (m, 7H); 6.90 (d, 1H, 8.9Hz); 4.25 (brd, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.57 (brd, 2H); 3.35 (brs, 4H); 3.08 (brs, 8H); 2.8-2.65 (m, 4H); 1.89 (brs, 4H).

25 Analyse élémentaire: C₂₆H₃₆N₄O₂ ; 2.5 HCl ; 0.96 H₂O

Calculée: C = 59.59 ; H = 7.38 ; N = 10.69

Trouvée: C = 59.49 ; H = 7.46 ; N = 10.45

IR (KBr): 3411, 2955, 2700-2400, 1659, 1530, 1495.

30

Masse (DCI, NH₃) : 437 (MH⁺)

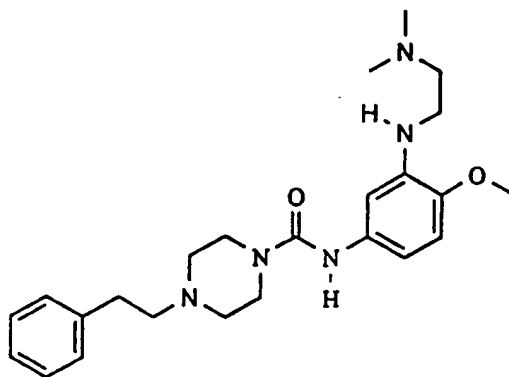
Rf: 0.21 (0.5-10-90 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂)

35

EXEMPLE 12

Le chlorhydrate de la (4-phénéthylpipérazin-1-yl)-N-[3-(2-diméthylaminoéthylamino)-4-méthoxyphényl]amide (12)

5



12: Le composé 12 est préparé selon le même protocole utilisé pour synthétiser le dérivé 1 en remplaçant la 1-(2,3-diméthylphényl)pipérazine par la phénéthylpipérazine.

Masse obtenue: 511 mg

Rendement pour les deux dernières étapes (formation de la liaison urée et déprotection de l'aniline): 68 %

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide chlorhydrique pour donner le chlorhydrate correspondant.

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ : 11.37 (brs, 1H); 10.23 (brs, 1H); 8.64 (s, 1H); 7.45-7.35 (m, 5H); 6.89 (brs, 1H); 6.8-6.7 (m, 2H); 5.29 (m, 1H); 4.27 (brd, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.57 (brd, 2H); 3.5-3.2 (m, 8H); 3.2-3.0 (m, 4H); 2.8 (m, 6H).

Analyse élémentaire: C₂₄H₃₅N₅O₂ ; 2.5 HCl ; 0.96 H₂O

Calculée: C = 53.89 ; H = 7.16 ; N = 13.09

Trouvée: C = 53.58 ; H = 7.17 ; N = 12.88

Masse (DCI, NH₃) : 426 (MH⁺)

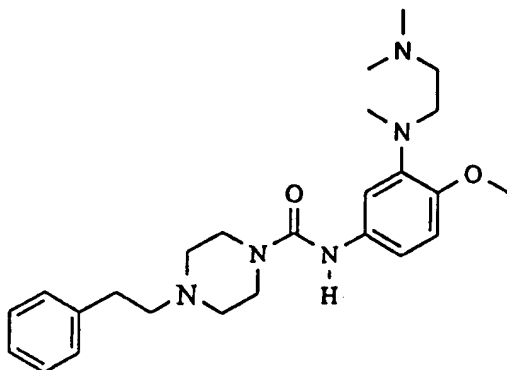
Rf: 0.22 (1-10-90 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂)

34

EXEMPLE 13

Le chlorhydrate de la (4-phénéthylpipérazin-1-yl)-N-{3-[(2-diméthylaminoéthyl)méthylamino]-4-méthoxyphényl}amide (**13**)

5



13A: 3-[N-méthyl-N-(2-diméthylamino)éthyl]-4-méthoxyaniline

Le dérivé **1C** (1.89 g, 6.10 mmol) est dissous dans du THF anhydre (30 ml) à température ambiante et sous atmosphère d'azote. L'hydrure de lithium et d'aluminium (IM dans le THF; 12.2 ml, 12.2 mmol) est ajouté lentement et la réaction est agitée à 50°C pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est neutralisé par ajout successifs de 460 µl d'eau, 460 µl de NaOH (15% dans l'eau) et de 1.38 ml d'eau. Les sels d'aluminium précipitent et sont retirés par filtration. Le filtrat est concentré et le dérivé **13A** est purifié par chromatographie-éclair (1-14-86 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂).

Masse obtenue: 411 mg (30%)

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ : 6.58 (d, 1H, 8.4Hz); 6.17 (d, 1H, 1.9Hz); 6.05 (dd, 1H, 1.9 et 8.4Hz); 4.51 (brs, 2H); 3.62 (s, 3H); 3.05 (brt, 2H); 2.64 (s, 3H); 2.33 (brt, 2H); 2.11 (s, 6H).

13: Le composé **13** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **2** à partir des réactifs suivants: composé **13A** (290mg, 1.29 mmol), 1-phénéthylpipérazine (368mg; 1.93 mmol), triphosgène (126mg, 0.42 mmol), triéthylamine (360 µl; 2.60 mmol), dichlorométhane (10 ml). Le dérivé **13** est purifiée par chromatographie-éclair avec un mélange de 15% de méthanol et 1% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.

30

35

Masse obtenue: 170 mg (30%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide chlorhydrique pour donner le chlorhydrate correspondant.

5

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ : 11.33 (brs, 1H); 10.17 (brs, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.40-7.20 (m, 6H); 7.12 (d, 1H, 8.6Hz); 6.88 (d, 1H, 8.8Hz); 5.26 (brd, 2H); 3.78 (s, 3H + Et₂O); 3.58 (brd, 2H); 3.4-3.2 (m, 8H); 3.2-3.0 (m, 4H); 2.81 (s, 3H); 2.80 (s, 3H); 2.71 (s, 3H); 1.03 (d, Et₂O).

10

Analyse élémentaire: C₂₅H₃₇N₅O₂ ; 2.5 HCl ; 2.3 H₂O; 0.3 Et₂O

Calculée: C = 52.94 ; H = 7.99 ; N = 11.78 ; Cl = 14.91

Trouvée: C = 52.64 ; H = 7.72 ; N = 11.93 ; Cl = 14.75

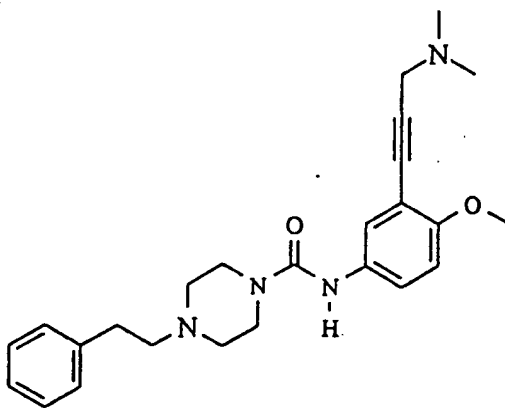
15 Masse (DCI, NH₃) : 440 (MH⁺)

Rf: 0.62 (1-20-80 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂)

EXEMPLE 14

20

Le chlorhydrate de la (4-phénéthylpipérazin-1-yl)-N-[3-(3-diméthylaminoprop-1-ynyl)-4-méthoxyphényl]amide (14)



25

14A: N-*tert*-butoxycarbonyl-3-bromo-4-méthoxyaniline

Le composé 14A est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 11A à partir des réactifs suivants: aniline 2A (4.99 g, 24.7 mmol); (BOC)₂O (5.38 g, 24.7 mmol); Toluène (620 ml).

30 Masse obtenue: 7.46 g (100%)

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ : 9.30 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.35 (brd, 1H); 7.02 (brd, 1H); 3.78 (s, 3H); 1.46 (s, 9H).

14B: *N*-tert-butoxycarbonyl-3-(3-diméthylaminoprop-1-ynyl)-4-méthoxyaniline

- 5 Dans un premier ballon, le composé 14A (5.38 g, 17.8 mmol) est dissous dans du THF (15 ml) sous atmosphère d'azote et à température ambiante. Le tetrakistriphénylphosphine palladium(0) (1.02 g, 0.89 mmol) est ajouté. Dans un deuxième ballon, l'iodure de cuivre (341 mg, 1.79 mmol) est ajouté à température ambiante et sous atmosphère d'azote à une solution de 3-diméthylaminopropyne (3.25
- 10 ml, 30.2 mmol) dans le THF (15ml). Lorsque le cuivre est dissous, cette solution est transférée dans le premier ballon. Le mélange réactionnel est alors porté au reflux du THF et agité pendant 22 heures, puis il est refroidi à température ambiante et concentré. Le dérivé 14B est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange de 3% de méthanol et 0.5% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.

15

Masse obtenue: 3.36 g (61%)

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ : 9.29 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.35 (brd, 1H); 6.93 (d, 1H, 9Hz); 3.74 (s, 3H); 3.43 (s, 2H); 2.23 (s, 6H); 1.46 (s, 9H).

20

14: Le composé 14 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 11 à partir des réactifs suivants: 1-Phénéthylpipérazine (936 mg, 4.92 mmol); 14B (1.5 g, 4.9 mmol); THF (50 ml); *n*-Buthyllitium (1.6 M dans le THF, 3.7 ml, 5.9 mmol).

- 25 Masse obtenue: 1.14 g (55%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide chlorhydrique pour donner le chlorhydrate correspondant.

- 30 ¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ : 11.27 (brs, 1H); 10.93 (brs, 1H); 8.93 (s, 1H); 7.64 (d, 1H, 2.5Hz); 7.48 (dd, 1H, 2.5 et 9 Hz); 7.4-7.3 (m, 2H); 7.3-7.2 (m, 3H); 7.02 (d, 1H, 9Hz); 4.31 (s, 3H); 4.26 (brd, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.58 (brs, 2H); 3.35 (brs, 4H); 3.15-2.95 (m, 4H); 2.84 (s, 6H).

- 35 Analyse élémentaire: C₂₅H₃₂N₄O₂ ; 2.2 HCl ; 0.55 H₂O

Calculée: C = 59.96 ; H = 6.88 ; N = 11.19

Trouvée: C = 59.97 ; H = 7.02 ; N = 10.95

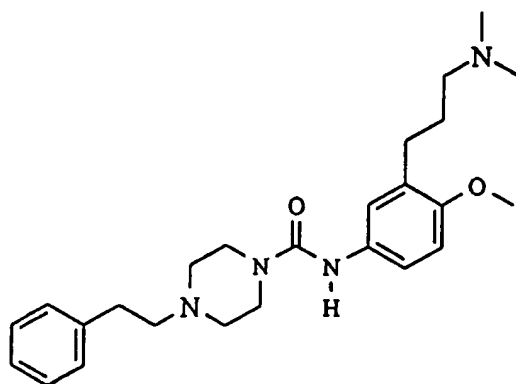
Masse (DCI, NH₃) : 421 (MH⁺)

40

Rf: 0.17 (1-5-95 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂)

EXEMPLE 15

5 Le chlorhydrate de la (4-phénéthylpipérazin-1-yl)-N-[3-(3-diméthylaminopropyl)-4-méthoxyphényl]amide (**15**)



10 **15**: Dans un flacon de Parr, le composé **14** (400 mg, 0.95 mmol) est dissous dans du méthanol (23 ml) en présence d'hydroxyde de palladium (20% dans le charbon, 277 mg, 0.39 mmol). Le mélange est agité pendant cinq heures sous une pression de 30 Psi. La réaction est filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite. Le dérivé **15** est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de 5 à 7% de méthanol et 1% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.

15

Masse obtenue: 220 mg (54%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide chlorhydrique pour donner le chlorhydrate correspondant.

20

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ : 11.25 (brs, 1H); 10.29 (brs, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.4-7.2 (m, 7H); 6.88 (d, 1H, 8.5Hz); 4.25 (brd, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.58 (brd, 2H); 3.34 (brs, 2H); 3.15-2.95 (m, 6H); 2.73 (s, 3H); 2.71 (s, 3H); 2.65-2.45 (m, 4H); 1.89 (brs, 2H).

25

Analyse élémentaire: C₂₅H₃₆N₄O₂ ; 2.2 HCl ; 1.7 H₂O

Calculée: C = 59.48 ; H = 7.63 ; N = 11.10 ; Cl = 15.45

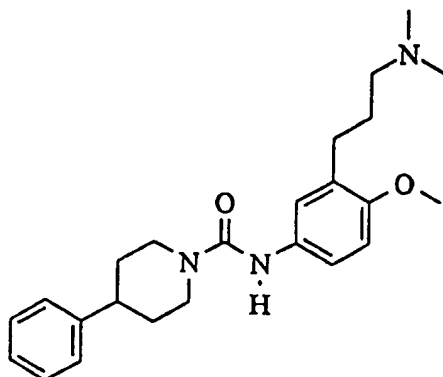
Trouvée: C = 59.59 ; H = 7.49 ; N = 11.11 ; Cl = 15.65

30 Masse (DCI, NH₃) : 425 (MH⁺)

EXEMPLE 16

Le chlorhydrate de la (4-phénylpipéridin-1-yl)-N-[3-(3-diméthylaminopropyl)-4-méthoxyphényl]amide (**16**)

5



16A: Dans un flacon de Parr, le composé **14B** (1.83 g, 6.04 mmol) est dissous dans du méthanol (90 ml) en présence de palladium (5% dans le charbon, 1.28 g, 0.6 mmol). Le mélange est agité pendant 24 heures sous une pression de 30 Psi. La réaction est filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite. Le dérivé **16A** est purifié par chromatographie-éclair avec 5% de méthanol et 1% d'ammoniaque dans le dichlorométhane.

15 Masse obtenue: 1.36 g (73%)

¹H-RMN (400 MHz, dms_o-d₆) δ : 9.02 (s, 1H); 7.20 (brs, 2H); 6.81 (d, 1H, 8.6Hz); 3.71 (s, 3H); 2.47 (brt, 2H); 2.19 (t, 2H, 7.1Hz); 2.11 (s, 6H); 1.59 (p, 2H, 7.4Hz); 1.45 (s, 9H).

20

16: Le composé **16** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **11** à partir des réactifs suivants: 1-Phénylpipéridine (450 mg, 2.8 mmol); **16A** (572 g, 1.86 mmol); THF (40 ml); *n*-Buthyllitium (1.6 M dans le THF, 3.76 ml, 2.5 mmol).

25 Masse obtenue: 160 mg (22%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

¹H-RMN (400 MHz, dms_o-d₆) δ : 8.31 (brs, 1H); 7.35-7.15 (m, 7H); 6.83 (d, 1H, 8.4Hz); 6.52 (s, fumarate); 4.25 (brd, 2H); 3.73 (s, 3H); 2.83 (brt, 2H); 2.72 (brt, 1H); 2.6-2.45 (m, 4H); 2.41 (s, 6H); 1.85-1.65 (m, 4H); 1.65-1.45 (m, 2H).

5 Analyse élémentaire: C₂₄H₃₃N₃O₂ ; C₄H₄O₄; 0.33 H₂O

Calculée: C = 65.73 ; H = 7.29 ; N = 8.21

Trouvée: C = 65.95 ; H = 7.33 ; N = 8.15

Masse (DCI, NH₃) : 396 (MH⁺)

10

Rf: 0.4 (1-6-94 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂)

- 15 Les dérivés de la présente invention sont des agonistes partiels ou des antagonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D} comme le montrent les études de liaison et les études d'antagonisme de l'inhibition de l'adénylate cyclase (stimulée par la forskoline) par un agoniste tel que la sérotonine, le sumatriptan ou la 5-CT, études qui ont été réalisées au niveau des récepteurs humains clonés 5HT_{1B/1D}. Ces récepteurs humains ont été
- 20 clonés selon les séquences publiées par M. Hamblin et M. Metcalf, Mol. Pharmacol., 40,143 (1991) et Weinshenk et coll., Proc. Natl. Acad. Sci 89,3630 (1992).

- La transfection transitoire et la transfection permanente des gènes de ces récepteurs a été réalisée dans des lignées cellulaires Cos-7 et CHO-K₁ en utilisant un
- 25 électroporateur.

- La lignée cellulaire HeLa HA7 exprimant le récepteur 5HT_{1A} humain a été obtenue de Tulco (Duke Univ., Durham, N.C., USA) et cultivée selon la méthode de Fargin et coll., J. Biol. Chem. 264,14848 (1989).

30

L'étude de la liaison des dérivés de la présente invention avec les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D} et 5HT_{1A} humains a été réalisée selon la méthode décrite par P. Pauwels et C. Palmier (Neuropharmacology, 33,67,1994).

- 35 Les milieux d'incubation pour ces mesures de liaison comprennent 0.4 ml de préparation de membrane cellulaire, 0.05 ml d'un ligand tritié [3H]-8OH-DPAT (concentration finale : 1 nM) pour le récepteur 5HT_{1A} et 0.05 ml de la molécule à tester (concentrations finales de 0.1 nM à 1 000 nM) ou 10 μM (concentration finale)

de sérotonine (5HT_{1B} et 5HT_{1D}) ou 1 μ M (concentration finale) de spiroxatrine (5HT_{1A}).

- L'étude de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique (stimulée par la forskoline) médiée par les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D} humains a été réalisée dans des cellules transfectées par le récepteur selon une technique décrite préalablement (P. Pauwels et C. Palmier, *Neuropharmacology*, 33,67,1994; *Cell. Pharmacol.* 2,183,1995; *Cell. Pharmacol.* 2,49,1995; *Eur. J. of Pharmacol. (Mol. Pharm.)* 290,95,1995).
- 10 Les nouveaux composés faisant partie de la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5HT_{1B/1D} et présentent l'avantage d'être particulièrement sélectifs pour les récepteurs 5HT_{1B/1D} humains en particulier par rapport aux récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{1C}, 5HT₂, α_1 , α_2 et D₂.
- 15 Les dérivés de la présente invention sont en outre capables d'inhiber la contraction induite par la 5-hydroxytryptamine dans les anneaux de veine saphène de lapin et d'antagoniser l'inhibition induite par la 5-carboxamidotryptamine (5CT) au niveau de la libération de sérotonine dans les tranches de cerveau de cobaye. Ces deux modèles pharmacologiques sont généralement reconnus comme particulièrement pertinents
- 20 dans la caractérisation fonctionnelle des récepteurs 5HT_{1D/1B} et, dans le cas des produits de la présente invention, permettent de mettre en évidence leur activité agoniste partiel ou antagoniste au niveau de ces récepteurs.
- Ces propriétés des antagonistes 5HT_{1D/1B} revendiqués dans la présente invention les
- 25 rendent particulièrement intéressants et utiles pour le traitement des patients souffrant de désordres au niveau du système nerveux central. De ce fait, la présente invention comprend également une méthode pour traiter de tels patients, méthode qui met en oeuvre l'administration d'une dose active d'un composé répondant à la formule générale (I).
- 30 Par ailleurs, les dérivés de la présente invention sont également capables de contrôler la croissance et la prolifération de cellules gliales de type C₆ transfectées par le gène du récepteur 5HT_{1D} et par le gène du récepteur 5HT_{1B} stimulées par un médiateur hormonal tel que la sérotonine. A titre d'exemple, les exemples de la présente
- 35 invention inhibent l'incorporation de thymidine marquée (stimulée par 0.1 μ M de sumatriptan) avec une CI₅₀ de 10 à 1000 nM (méthode décrite par P. Pauwels et coll., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 354,136,1996). A ce titre, les

dérivés de la présente invention trouvent donc également leur utilité dans le traitement de cancers et autres désordres liés à la prolifération cellulaire.

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable d'un composé de formule (I) associé à un ou plusieurs agents thérapeutiques, tels que, par exemple des agents antidépresseurs comme les antidépresseurs tricycliques (par exemple amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine), les inhibiteurs de mono-amine oxydase (par exemple isocarboxazide, moclobemide, phenelzine ou tranylcyclopramine), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine (par exemple fluvoxamine, sertraline, fluoxetine, paroxetine ou citalopram), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine et nor-adrénaline (par exemple le milnacipran), ou les antagonistes α_2 (par exemple miansérine, mirtazapine, setiptiline, idazoxan, effaroxan, fluparoxan).

Les dérivés de la présente invention ou leurs sels physiologiquement acceptables peuvent également être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques, en association avec un antagoniste du récepteur 5-HT_{1A} (tel que, par exemple le pindolol, le WAY 100135, le UH-301 ou le WAY 100635). Cette association fait également partie de la présente invention.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale (I) ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs

42

pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

5

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

25

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention] :

35

Comprimés

- On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

A - Par compression directe

- | | mg pour 1 comprimé |
|-----------------------------------|--------------------|
| 10 composant actif | 10,0 |
| cellulose microcristalline B.P.C. | 89,5 |
| stéarate de magnésium | <u>0,5</u> |
| | 100,0 |
- 15 On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

20 *B - Granulation au mouillé*

- | | mg pour un comprimé |
|----------------------------------------|---------------------|
| composant actif | 10,0 |
| lactose Codex | 74,5 |
| amidon Codex | 10,0 |
| 25 amidon de maïs pré-gélatinisé Codex | 5,0 |
| stéarate de magnésium | <u>0,5</u> |
| Poids à la compression | 100,0 |

- On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

Capsules

	mg pour une capsule
composant actif	10,0
*amidon 1500	89,5
5 stéarate de magnésium Codex	0,5
Poids de remplissage	100,0

*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

- 10 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

15

Sirop

	mg par dose de 5 ml
composant actif	10,0
saccharose Codex	2750,0
20 glycérine Codex	500,0
tampon)
arôme)
colorant) q.s.
préservateur)
25 eau distillée	5,0

- On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

30

Suppositoires

Composant actif	10,0 mg
35 *Witepsol H15 complément à	1,0 g

*Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.

On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

Liquide pour administration par injection intraveineuse

	g/l
composant actif	2,0
eau pour injection Codex complément à	1000,0

5

On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

15

Cartouches pour inhalation

	g/cartouche
composant actif micronisé	1,0
lactose Codex	39,0

20

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

25

Aérosol sous pression à valve doseuse

	mg/dose	pour 1 boîte
composant actif micronisé	0,500	120 mg
30 acide oléique Codex	0,050	12 mg
trichlorofluorométhane pour usage pharmaceutique	22,25	5,34 g
dichlorodifluorométhane pour usage pharmaceutique	60,90	14,62 g

35

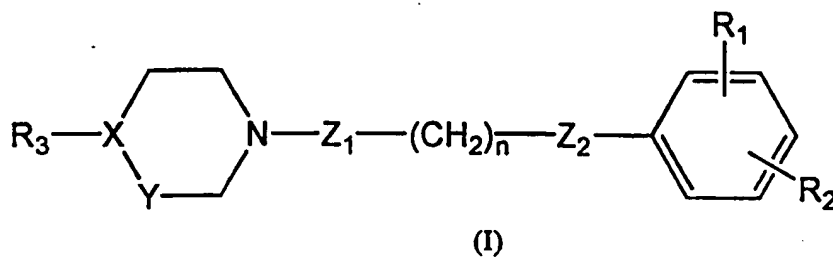
Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut

effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au travers des

5 valves.

REVENDICATIONS

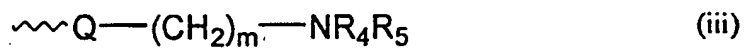
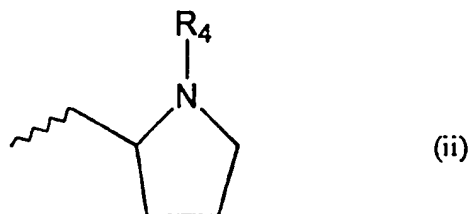
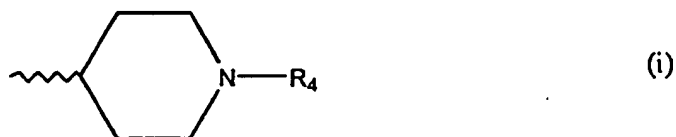
1. Les dérivés de formule générale (I)



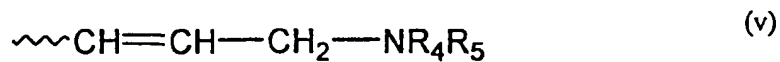
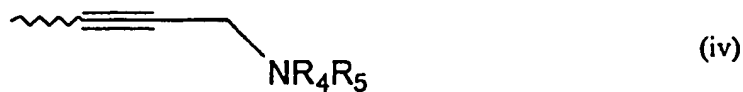
Dans laquelle,

R_1 représente un reste aminé choisi parmi un des substituants (i) à (v) :

10



15



- dans lesquels R_4 et R_5 identiques ou différents, représentent H ou un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, Q représente O, NH, CH_2 ou NCH_3 et m représente un nombre entier compris entre 2 et 4
- 5 R_2 représente H, Cl, OH, OMe ou CH_3 , étant entendu que R_1 est lié au résidu phényl en position ortho ou méta par rapport au substituant lié via Z_2 , alors que R_2 peut figurer en toute autre position sur le cycle aromatique auquel il est attaché,
- X-Y représente N- CH_2 , N- CH_2CH_2 , CR_6-CH_2 , C=CH,
- Z_1 représente CH_2 ou CO,
- 10 Z_2 représente O ou NH et n représente zéro ou un nombre entier compris entre 1 et 6; étant entendu que lorsque Z_1 représente CH_2 alors n est différent de zéro
- R_3 représente un reste aryle ou alkylaryle (benzyle, phénéthyle, phénylpropyle) dans lesquels le noyau aromatique est choisi parmi un phényle, un naphthyle, un pyridyle, un tétrahydronaphtyle pouvant éventuellement être substitués par un ou
- 15 plusieurs groupes choisis parmi un alkyl linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un halogène (Cl, F, Br ou I), OH, OR_7 , SR_7 , CF_3 , CH_2CF_3 , NO_2 , CN, COR_7 , $COOR_7$, NHR_7 , $NHCOR_7$, $NHCOOR_7$, $NHSO_2R_7$, SO_2R_7 dans lesquels R_7 représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, et, dans le cas particulier où X-Y
- 20 Y représente CR_6-CH_2 , R_3 peut également représenter OR'_3 , SR'_3 , NHR'_3 , COR'_3 , $CHOHR'_3$, alors que dans le cas particulier où X-Y représente C=CH, R_3 peut également représenter COR'_3 ou $CHOHR'_3$, dans lesquels R'_3 représente un reste aryle ou alkylaryle (benzyle, phénéthyle, phénylpropyle) dans lesquels le noyau aromatique est choisi parmi un phényle, un naphthyle, un
- 25 pyridyle, un tétrahydronaphtyle pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un halogène (Cl, F, Br ou I), OH, OR_7 , SR_7 , CF_3 , CH_2CF_3 , NO_2 , CN, COR_7 , $COOR_7$, NHR_7 , $NHCOR_7$, $NHCOOR_7$, $NHSO_2R_7$, SO_2R_7 dans lesquels R_7 représente un hydrogène ou une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, R_6 représente H ou un résidu
- 30 choisi parmi un halogène (Cl, F, Br), OH, CN, NO_2 , R'_6 , OR'_6 , NHR'_6 , COR'_6 , $CHOHR'_6$, $COOR'_6$, $NHCOR'_6$, $NHCOOR'_6$, $NHSO_2R'_6$, $OCONHR'_6$ dans lesquels R'_6 représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un reste aryle ou alkylaryle dans lesquels le noyau
- 35 aromatique est choisi parmi un phényle, un naphthyle ou pyridyle pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un halogène (Cl, F, Br ou I), OH, OR_8 , SR_8 , CF_3 , CH_2CF_3 , NO_2 , CN, COR_8 , $COOR_8$,

NHR₈, NHCOR₈, NHCOOR₈, NHSO₂R₈, SO₂R₈ dans lesquels R₈ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, étant entendu que lorsque R₃ représente OR'₃, SR'₃ ou NHR'₃, alors R₆ représente obligatoirement un substituant carboné et différent de CN.

5

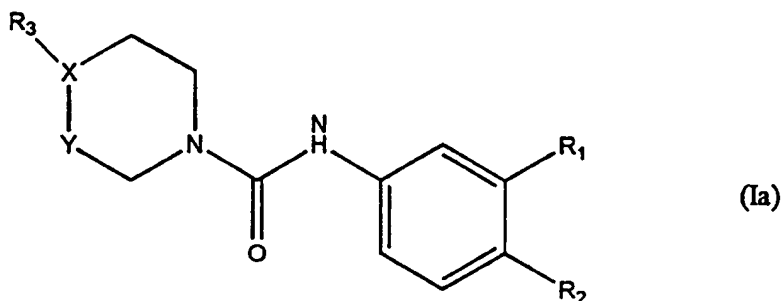
leurs sels hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique.

10

Les composés de formule générale (I) pouvant se présenter sous la forme d'isomères géométriques et optiques ainsi que leur mélange, notamment sous forme racémique.

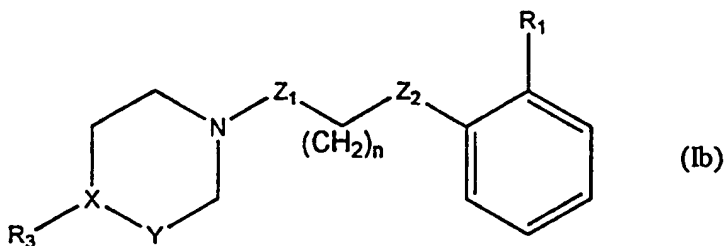
2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils correspondent à la formule (Ia)

15



dans laquelle R₁, R₂, R₃, X et Y sont définis comme dans la formule générale (I).

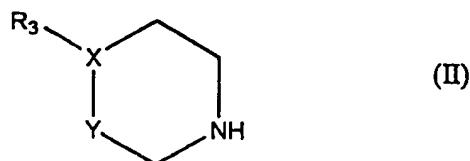
- 20 3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils correspondent à la formule (Ib)



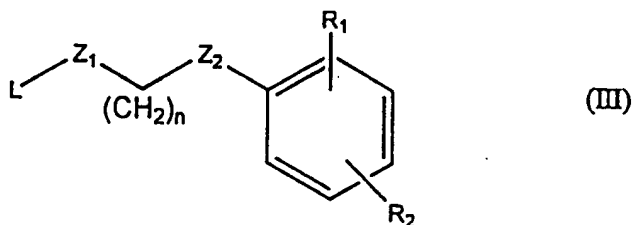
25

dans laquelle R₁, R₃, X, Y, Z₁, Z₂ et n sont définis comme dans la formule (I).

4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que X-Y représente N-CH₂ ou CH-CH₂.
5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R₃ représente un phényl, un naphtyl, un phénéthyl ou un phényl propyl dans lesquels le noyau aromatique est éventuellement substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi CH₃, OCH₃, F, Cl, CF₃ ou CN.
6. Composés selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R₂ représente H, OCH₃ ou OH.
7. Composés selon l'une des revendications de 1 à 6 à l'état de sels acceptables pour l'usage thérapeutique caractérisés en ce que ces sels sont des chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, méthanesulfonates, fumarates, maléates, succinates, phosphates, acétates, benzoates, naphthoates, p-toluènesulfonates, sulfamates, ascorbates, tartrates, citrates, salicylates, lactates, glutarates ou glutaconates.
8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il implique la condensation d'une amine cyclique de formule générale (II)

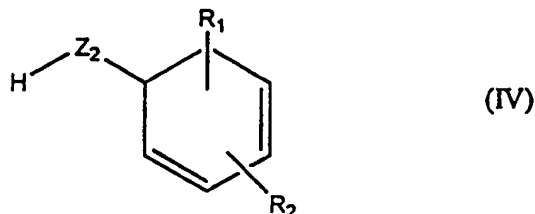


dans laquelle R₃, X et Y sont définis dans la formule générale (I), avec un électrophile de formule générale (III)



dans laquelle R_1 , R_2 , Z_1 , Z_2 et n sont définis comme dans la formule (I) et L représente un groupe partant tel qu'un brome, un chlore, un iode, un mésylate, un triflate ou un tosylate lorsque Z_1 représente CH_2 ou Cl , OH ou toute forme activé d'un acide carboxylique propice à la formation d'une amide par

- 5 condensation avec une amine lorsque Z_1 représente CO , par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art.
9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO et n représente zéro caractérisé en ce que l'on condense une amine cyclique
- 10 de formule (II) définie comme précédemment et une amine aromatique de formule (IV)



dans laquelle R_1 , R_2 et Z_2 sont définis comme dans la formule générale (I) avec un électrophile de formule générale (V)

15



dans laquelle X_1 et X_2 représentent un groupe partant tel que par exemple Cl ou $OCCl_3$ en présence éventuelle d'une base inorganique ou organique telle qu'une

20 amine tertiaire, dans un solvant aprotique polaire.

10. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable comme médicaments.

25

11. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression et des désordres ou troubles compulsifs obsessionnels.

30

- 5 12. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 7 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de l'anxiété et des attaques de panique, de la schizophrénie, de l'agressivité, de la boulimie, de l'alcoolisme, de la douleur et des maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer.
- 10 13. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 7 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des cancers.
- 15 14. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 10 à 13 caractérisées en ce qu'elles contiennent, en outre, au moins un second principe actif associé, doté de propriétés antidépressives, en particulier, le MILNACIPRAN et/ou un antagoniste 5HT_{1A}.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D295/20 C07D401/12 A61K31/435 A61K31/495 C07D211/26
C07D211/16 C07D211/64 C07D211/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 02525 A (PF MEDICAMENT ; HALAZY SERGE (FR); JORAND CATHERINE (FR); PAUWELS P) 1 February 1996 see abstract & FR 9 408 981 A cited in the application ---	1-14
A	GB 2 276 162 A (GLAXO GROUP LTD) 21 September 1994 cited in the application see abstract ---	1-14
A	GB 2 276 165 A (GLAXO GROUP LTD) 21 September 1994 cited in the application see abstract -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 1998

Date of mailing of the international search report

09/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Jonal Application No

PCT/FR 98/00069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9602525 A	01-02-96	FR 2722788 A AU 3080895 A CA 2195427 A EP 0773937 A	26-01-96 16-02-96 01-02-96 21-05-97
GB 2276162 A	21-09-94	NONE	
GB 2276165 A	21-09-94	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 98/00069

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D295/20 C07D401/12 A61K31/435 A61K31/495 C07D211/26
C07D211/16 C07D211/64 C07D211/22

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 02525 A (PF MEDICAMENT ; HALAZY SERGE (FR); JORAND CATHERINE (FR); PAUWELS P) 1 février 1996 voir abrégé & FR 9 408 981 A cité dans la demande ----	1-14
A	GB 2 276 162 A (GLAXO GROUP LTD) 21 septembre 1994 cité dans la demande voir abrégé ----	1-14
A	GB 2 276 165 A (GLAXO GROUP LTD) 21 septembre 1994 cité dans la demande voir abrégé -----	1-14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 avril 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/04/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De: Je Internationale No

PCT/FR 98/00069

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
W0 9602525 A	01-02-96	FR 2722788 A AU 3080895 A CA 2195427 A EP 0773937 A	26-01-96 16-02-96 01-02-96 21-05-97
GB 2276162 A	21-09-94	AUCUN	
GB 2276165 A	21-09-94	AUCUN	